

Der präoperative Body-Mass-Index als Einflussfaktor auf die  
lokalen und systemischen postoperativen Komplikationen beim  
oralen Plattenepithelkarzinom

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae dentarie (Dr.med.dent.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Tatjana Foos

geboren am 22.02.1982 in Uralsk

#### Gutachter

1. Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau, Jena
2. Prof. Dr. Utz Settmacher, Jena
3. PD Dr. Dr. Gregor Raschke, Euskirchen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 08.05.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Das orale Plattenepithelkarzinom</b>	<b>2</b>
1.1.1 <i>Klinik, Diagnostik</i>	2
1.1.2 <i>Lokalisation</i>	4
1.1.3 <i>(p) TNM-Klassifikation</i>	5
1.1.3 <i>Stadiengruppierung</i>	7
1.1.4 <i>Grading</i>	8
1.1.5 <i>Therapie</i>	9
<b>1.2 Lokale und systemische postoperative Komplikationen</b>	<b>11</b>
1.2.1 <i>Wundheilung</i>	11
1.2.2 <i>Physiologie der Wundheilung</i>	12
1.2.3 <i>Wundheilungsstörung</i>	13
1.2.4 <i>Nosokomiale Infektionen</i>	13
1.2.5 <i>Risikofaktoren</i>	15
<b>1.3 Ernährungsstatus des Patienten - BMI</b>	<b>16</b>
<b>2 Zielsetzung</b>	<b>18</b>
<b>3 Material und Methodik</b>	<b>19</b>
<b>3.1 Studiencharakteristika</b>	<b>19</b>
3.1.1 <i>Einschlusskriterien</i>	19
3.1.2 <i>Ausschlusskriterien</i>	19
3.1.3 <i>Erhobene klinische Parameter</i>	19
<b>3.2 Patientenkollektiv</b>	<b>20</b>
<b>3.3 Studienvariablen</b>	<b>21</b>
3.3.1 <i>BMI</i>	22
3.3.2 <i>Geschlecht</i>	22
3.3.3 <i>Alter</i>	22

3.3.4	<i>Karnofsky-Index</i>	23
3.3.5	<i>Nikotin- und Alkoholkonsum</i>	23
3.3.6	<i>Zahnstatus</i>	24
3.3.7	<i>Diabetes mellitus</i>	24
3.3.8	<i>Operationsdauer</i>	24
3.3.9	<i>Operative Revisionen</i>	24
3.3.10	<i>Lappenverlust</i>	25
3.3.11	<i>Stationärer Aufenthalt</i>	25
3.3.12	<i>Postoperative Tage</i>	25
3.3.13	<i>Postoperative Komplikationen</i>	25
<b>3.4</b>	<b>Votum der Ethikkommission</b>	<b>29</b>
<b>3.5</b>	<b>Statistische Auswertung und Analyse</b>	<b>29</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>31</b>
<b>4.1</b>	<b>Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs</b>	<b>31</b>
<b>4.2</b>	<b>Univariate Analyse</b>	<b>44</b>
4.2.1	<i>Univariate Analyse der lokalen Komplikationen</i>	44
4.2.2	<i>Univariate Analyse der systemischen Komplikationen</i>	46
<b>4.3</b>	<b>Multivariate Analyse</b>	<b>48</b>
4.3.1	<i>Multivariate Analyse der lokalen Komplikationen</i>	48
4.3.2	<i>Multivariate Analyse der systemischen Komplikationen</i>	49
<b>4.4</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse</b>	<b>50</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>51</b>
<b>5.1</b>	<b>Der präoperative BMI in Bezug auf weitere Risikofaktoren für die systemischen und lokalen Komplikationen</b>	<b>51</b>
5.1.1	<i>Geschlecht und BMI</i>	51
5.1.2	<i>Alter und BMI</i>	51
5.1.3	<i>Nikotin bzw. Alkoholkonsum und BMI</i>	53
<b>5.2</b>	<b>BMI als Risikofaktor für die systemischen und lokalen Komplikationen</b>	<b>54</b>
<b>5.3</b>	<b>Weitere mögliche Risikofaktoren für die systemischen und lokalen Komplikationen</b>	<b>56</b>
5.3.1	<i>Komorbiditäten der Patienten/ Karnofsky-Index</i>	56
5.3.2	<i>Diabetes mellitus</i>	57
5.3.3	<i>Operationsdauer</i>	59

5.3.4	<i>Operative Revisionen</i>	59
5.3.5	<i>Orale Zahngesundheit</i>	59
5.4	<b>Stärken und Schwächen der Arbeit</b>	61
6	<b>Schlussfolgerung</b>	63
7	<b>Literaturverzeichnis</b>	65
	<b>Anhang</b>	VII

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACS	American Cancer Society
Ananst.insuf.	Anastomoseninsuffizienz
BMI	Body-Mass-Index
ca.	circa
CT	Computertomographie
DGMKG	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
DM	Diabetes mellitus
DVT	digitale Volumentomographie
EXP(Koeff.)	exponierter Koeffizient
FSU	Friedrich-Schiller-Universität
HAP	hospital-acquired pneumonia
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
lok.	lokale
M.	musculus
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N.	nervus
OP Alter	Alter bei der Operation
OP Dauer	Operationsdauer
OPG	Orthopantomogramm
p	p-Wert/ Signifikanzwert
$p < 0,001$	hoch signifikant
$p = 0,001 - 0,01$	sehr signifikant
$p = 0,01 - 0,05$	signifikant
$p > 0,05$	nicht signifikant
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLE-Ca	Plattenepithelkarzinom

postop.	postoperativ
präop.	präoperativ
resp.	respiratorisch
sys.	systemisch
$\Sigma$	Summe
s.	siehe
Tab.	Tabelle
UICC	Union internationale contre le cancer
V.	vena
V.A.C.	Vakuumtherapie
VAP	ventilator-associated pneumonia
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

## **Zusammenfassung**

Bei den meisten Tumorarten ist bis heute die operative Therapie die wirkungsvollste Therapiemethode. Auch bei den oralen Plattenepithelkarzinomen zählt die Resektion zur Therapie der Wahl. Ein entscheidender Faktor dabei ist eine komplikationslose Wundheilung.

Postoperative Komplikationen können zu gesteigerter Morbidität und Letalität, verlängertem Krankenhausaufenthalt und dadurch zu höheren Behandlungskosten führen.

Im Rahmen der vorliegenden klinisch-retrospektiven Studie wurde insbesondere der Einfluss des präoperativen Body-Mass-Index auf die postoperativen lokalen und systemischen Komplikationen untersucht. Dabei sollte eruiert werden, ob der präoperative Body-Mass-Index als signifikanter Einflussfaktor bei der Prognose der postoperativen lokalen und/ oder systemischen Komplikationen nach Resektion des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle betrachtet werden kann. Weiterhin wurden andere relevante Einflussfaktoren untersucht.

Es wurde das Datenmaterial von insgesamt 600 Patienten gesichtet und statistisch ausgewertet. In der Einzelanalyse wurde ein signifikanter Zusammenhang festgestellt. Demnach kam es bei übergewichtigen Patienten seltener, bei untergewichtigen jedoch häufiger zu lokalen Komplikationen. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse zeigten, dass sowohl untergewichtige als auch übergewichtige Patienten im postoperativen Verlauf des oralen Plattenepithelkarzinoms keine signifikanten Unterschiede bei lokalen Komplikationen zur Referenzgruppe der normalgewichtigen Patienten aufwiesen. Außerdem hat die vorliegende klinisch-retrospektive Studie gezeigt, dass in den univariaten und multivariaten Analysen systemische Komplikationen nicht vom präoperativen BMI abhängig waren.

Da in der Literatur nur wenige Aussagen über den Einfluss des BMI auf den Verlauf nach operativer Therapie der Plattenepithelkarzinome vorliegen, kann die vorliegende Arbeit als Anregung für weiterführende klinische Untersuchungen zu dieser Thematik dienen.

Mit einer adäquaten präoperativen Risikoabschätzung könnte eine Senkung der postoperativen Komplikationen bereits präoperativ erzielt oder durch eine problemorientierte postoperative Therapie das Outcome der Patienten verbessert



werden. Somit könnte sie einen wichtigen Punkt bei der Auswahl der Therapieoptionen und dem postoperativen Management darstellen. Weitere Studien dazu sind noch erforderlich.

# 1 Einleitung

Nach Schätzung der ACS (American Cancer Society) sind weltweit im Jahr 2012 300.400 neue Fälle des oralen Plattenepithelkarzinoms (einschließlich Plattenepithelkarzinome der Lippen) diagnostiziert worden. Im Jahr 2012 wurden 145.400 Todesfälle von oralen Plattenepithelkarzinomen (PLE-Ca) dokumentiert (einschließlich PLE-CA der Lippe). Die höchsten Raten dieser Erkrankung finden sich in Melanesien, Süd-Zentralasien sowie in Mittel- und Osteuropa (Torre et al. 2015).

In Deutschland und den westlichen Industrieländern steigt die Lebenserwartung und damit auch die Inzidenz maligner Erkrankungen. So sind hierzulande Tumorerkrankungen nach den Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems die zweithäufigste Todesursache und bedingen in Mittel- und Westeuropa derzeit 30% aller Todesfälle (Suarez-Garcia et al. 2009). In der Bundesrepublik Deutschland erkrankten im Jahre 2006 nach aktuellen Schätzungen des Robert-Koch-Institutes (2010) insgesamt ca. 426.800 Menschen an einer malignen Tumorerkrankung (Husmann et al. 2010).

Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle ist der häufigste maligne Tumor des oberen Aerodigestivtraktes und gehört mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 10.000 Fällen in Deutschland zu den zehn häufigsten Malignomen (Hemprich und Müller 1989). Die Inzidenz maligner Erkrankungen des Mund- und Rachenraumes und deren Mortalität sind in Deutschland nach Angaben des Robert-Koch-Instituts (2010) im Gegensatz zum weltweiten Trend annähernd unverändert (Husmann et al. 2010).

Fast alle Tumorarten treten bei älteren Menschen sehr viel häufiger auf als bei jüngeren. So ist es auch bei Patienten, die an PLE-Ca erkrankt sind. 90% der Erkrankten sind über 45 Jahre alt. Männer sind etwa zwei- bis viermal häufiger betroffen als Frauen, wobei jedoch die Prävalenz bei Frauen steigend ist. Im Schnitt erkranken Männer mit 61 Jahren etwa fünf Jahre früher als Frauen (Silverman Jr 2001).

Die 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland liegt bei Frauen mit 61% deutlich höher als bei den Männern mit 48%. Als Hauptgrund hierfür wird der statistisch höhere Tabak- und Alkoholkonsum der Männer gesehen. Die Mortalität liegt bei knapp 5000 Patienten pro Jahr (Kaatsch et al. 2012).

Mögliche Gründe für die geringe Überlebenswahrscheinlichkeit sind eine spät gestellte Diagnose, die in der schlechten Erkennbarkeit und dem teilweise symptomlosen Krankheitsverlauf begründet ist, sowie ein Mangel an Tumormarkern, mit deren Hilfe die Erkrankung frühzeitig detektiert werden kann (Martín-Villar et al. 2005, Patel et al. 2001). Trotz der in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbesserten operativen Therapieoptionen und der neo- bzw. adjuvanten Radio-Chemotherapie bleibt die Überlebensrate konstant niedrig (Reuther et al. 2006, Massano et al. 2006, Rodrigues et al. 2014, Larsen et al. 2009).

## **1.1 Das orale Plattenepithelkarzinom**

### *1.1.1 Klinik, Diagnostik*

Besonders wichtig für die Prognose der Tumorerkrankung und deren erfolgreiche Therapie ist die Früherkennung des Befundes und die Frühbehandlung (Reichart et al. 2002). Plattenepithelkarzinome können sich auf der Basis oraler Präkanzerosen (z.B. Leukoplakieformen, Erythroplakie, oraler Lichen planus, submuköse Fibrose) oder sogar auf unauffälliger Mundschleimhaut entwickeln (Pindborg und Williams 1993). Malignitätsverdächtig ist jede Neubildung im oralen Bereich, die nicht innerhalb von zwei Wochen von allein oder unter konservativer Therapie durch einen Arzt oder Zahnarzt zur Abheilung gekommen ist.

Die klinische Untersuchung zeigt vielfältige Formen des PLE-Ca's. Es erscheint im Frühstadium als kleine, häufig harmlos aussehende Veränderung, charakteristisch durch Induration, Erosion, Ulzeration, Erythem oder einen hyperkeratotischen Bereich (Reichart et al. 2002).

Trotz der guten Untersuchungsmöglichkeit der Mundhöhle kommen viele Patienten erst in einem fortgeschrittenen Stadium zum Arzt, so dass sich die Diagnostik und die Behandlung verzögern. Spezifische klinische Zeichen (z. B. Störungen der Sensibilität, Schmerzen, Schluckbeschwerden, Lymphknotenschwellungen) treten meist erst spät auf (Chen und Myers 2001, Kademani 2007).

Nach einer Erhebung der vollständigen Anamnese, die eine Familien- und Eigenanamnese einschließt, des allgemeinen Untersuchungsbefundes und der speziellen extraoralen Untersuchung erfolgt eine intraorale Untersuchung (Reichart et al. 2002).

Laut der aktuellen Leitlinien der DGZMK sind folgende Untersuchungen durchzuführen:

- Überprüfung auf Ursachen mechanischer Irritationen
- Vitalitätsprobe der benachbarten Zähne zur Erfassung odontogener entzündlicher Ursachen
- Bestimmung parodontaler Parameter zur Erfassung parodontaler entzündlicher Ursachen
- Röntgenuntersuchung zur Erfassung ossärer entzündlicher Ursachen
- Untersuchung des Lymphknotenstatus zur Bewertung entzündlicher Begleitreaktionen oder zur Erkennung einer Tumorausbreitung
- Sensibilitätsprüfung (N. lingualis und N. mentalis) zur Bewertung der Schmerzempfindung oder zur Erkennung einer Tumorausbreitung (Wolff et al. 2012)

Die frühzeitige Diagnose kann besonders bei sehr kleinen Tumoren bzw. bei den Präkanzerosen einige Schwierigkeiten aufweisen. Während das klinische Bild hier die ersten Hinweise geben kann, ist die Probegewinnung (Biopsie) und die histopathologische Untersuchung der wichtigste Schritt zur Sicherstellung der Diagnose. Desweiteren müssen möglichst umfassende Informationen über die Art und Ausdehnung des Primärtumors sowie über mögliche lokoregionale Metastasen oder eine Fernmetastasierung eingeholt werden (Reichart et al. 2002).

Als weiterführende Diagnostik können dienen:

- CT (Computertomographie) zur Darstellung von Knochen und Weichgewebe
- MRT (Magnetresonanztomographie) zur Darstellung von Weichgewebetumoren
- Röntgenuntersuchung (Orthopantomogramm) zur Darstellung einer möglichen Knocheninvasion
- DVT (digitale Volumentomographie) zur Darstellung einer möglichen Knocheninvasion
- Sonografie zur Darstellung von Weichgewebetumoren
- Skelettszintigraphie zur Beurteilung der Knocheninvasion
- PET (Positronen-Emissions-Tomographie) bzw. PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie kombiniert mit Computertomographie) zur Beurteilung der Stoffwechselaktivität

Die Beurteilung der Fernmetastasierung wird mit Hilfe folgender Untersuchungen durchgeführt:

- Lunge: Röntgenuntersuchung des Thorax
- Knochen: Skelettszintigraphie
- Leber: Abdomensonografie

Außerdem sind weitere Untersuchungsmöglichkeiten wie CT, MRT, PET, PET-CT als erweiterte Untersuchungen möglich.

Nach Abschluss der genannten Untersuchungen wird die Tumorerkrankung nach TNM Klassifikation eingeordnet (siehe Punkt 1.1.3) (Schwenzer und Ehrenfeld 2010).

### *1.1.2 Lokalisation*

Am häufigsten sind Plattenepithelkarzinome im Bereich des Mundbodens lokalisiert, gefolgt von unterem und oberem Alveolarfortsatz, dem Zungenkörper/ Zungengrund, den Lippen, der Wangenschleimhaut, der Tonsillenregion, dem weichen und harten Gaumen. Klinisch stellt sich in den meisten Fällen ein Ulkus mit derbem Randwall dar. Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle wächst diffus infiltrierend, exophytisch oder ulzerierend. Rund 80 % der Mundhöhlenkarzinome befinden sich im Bereich des Unterkiefers, insbesondere im Bereich der Zunge und des

Mundbodens. Die Karzinome der Zunge befinden sich meist auf den vorderen lateralen zwei Dritteln der Zunge (Semrau et al. 2007).

### 1.1.3 (p) TNM-Klassifikation

Die T-Klassifikation dient der Beschreibung der Größe des Primärtumors, die N-Klassifikation der Ausdehnung der regionären Lymphknotenmetastasierung und die M-Klassifikation der Beschreibung der Fernmetastasen, erhoben in der klinischen Untersuchung und/ oder mittels der bildgebenden Verfahren (s. Tabelle 1). Als pTNM bezeichnet man die postoperative histopathologische TNM-Klassifikation. Die vollständige pathologische Beurteilung erfordert eine komplette Resektion des Primärtumors. Bei klinischem und / oder bildmorphologischem Verdacht auf einen metastatischen Befall der Lymphknoten erfordert die pathologische Beurteilung der regionären Lymphknoten (pN) eine Lymphadenektomie (Neck-dissection) (Wittekind und Meyer 2010).

Nach der S3-Leitlinie der DGMKG (Wolff et al. 2012) wird abhängig vom Ausmaß des metastatischen Befalls der Lymphknoten eine elektive (prophylaktische) oder eine kurative Neck-dissection durchgeführt. Die kurative Neck-dissection wird in weitere befundabhängige Modifikationen unterteilt:

Radikale Neck-dissection: Ausräumung der Level I-V zusammen mit Resektion des N. accessorius, der V. jugularis und des M. sternocleidomastoideus

Modifizierte radikale Neck-dissection: Ausräumung der Level I-V unter Erhalt einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen

Selektive Neck-dissection: Ausräumung von weniger Leveln als I-V; beim Mundhöhlenkarzinom in der Regel Ausräumung der Level I-III

Erweiterte Neck-dissection: Ausräumung oder Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen oder nicht-lymphatischer Strukturen

Die aktuell gültige Version der TNM Klassifikation ist in der Tabelle 1 zusammengefasst.

<b>T</b>	Primärtumor
<b>TX</b>	Der Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
<b>T2</b>	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
<b>T3</b>	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
<b>T4a</b>	Mundhöhle: Tumor infiltriert durch den kortikalen Knochen in äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut
<b>T4b</b>	Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Processus pterygoideus oder Schädelbasis oder umschließt die A.carotis interna
<b>N</b>	Regionäre Lymphknoten
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
<b>N2</b>	Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben:
	<b>N2a:</b> Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3cm, aber nicht mehr als 6cm in größter Ausdehnung
	<b>N2b:</b> Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6cm in größter Ausdehnung

	<b>N2c:</b> Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6cm in größter Ausdehnung
<b>N3</b>	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
<b>M</b>	Metastasen
<b>MX</b>	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

**Tabelle 1:** TNM-Klassifikation (Wittekind und Meyer 2010)

<b>pN0</b>	Nach selektiver Neck-dissection und histologischer Untersuchung üblicherweise von sechs oder mehr Lymphknoten oder radikale oder modifiziert-radikale Neck-dissection und histologische Untersuchung üblicherweise von zehn oder mehr Lymphknoten
<b>pMX</b>	Fernmetastasen können mikroskopisch nicht beurteilt werden
<b>pM0</b>	Mikroskopisch keine Fernmetastasen
<b>pM1</b>	Mikroskopisch Fernmetastasen

**Tabelle 2:** pTNM-Klassifikation für Tumore der Mundhöhle (Wittekind und Meyer 2010)

### 1.1.3 Stadiengruppierung

Zur Abschätzung der Prognose sowie zur Planung der Therapiemaßnahme kann die UICC Klassifikation herangezogen werden (Reichart et al. 2002).

Auf Basis der TNM-Klassifikation lässt sich jeder Tumor einem UICC Tumorstadium zuordnen (s. Tabelle 3) (Wittekind und Meyer 2010). Durch die Zuordnung des Tumors zu einem Tumorstadium (I-IVC) lassen sich homogene Patientengruppen bilden. Das zugeordnete klinische Stadium wird für die Therapieplanung und die



Prognosebeurteilung herangezogen und dient dem interdisziplinären Informationsaustausch.

Stadium	TNM-Klassifikation		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IV A	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IV B	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
IV C	Jedes T	Jedes N	M1

**Tabelle 3:** UICC Tumorstadium auf Basis der TNM-Klassifikation (Wittekind und Meyer 2010)

#### 1.1.4 Grading

Die Bezeichnung Grading (englisch: (to) grade, einteilen, in eine Rangfolge ordnen) dient der pathohistologischen Beschreibung des Differenzierungsgrades und somit des Malignitätsgrades des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle (s. Tabelle 4).

Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

**Tabelle 4:** histopathologisches Grading (Wittekind und Meyer 2010)

### 1.1.5 Therapie

Die Therapie primärer Mundhöhlenkarzinome basiert auf einem interdisziplinären Konsens, um individuell das beste Konzept für den Patienten zu finden.

Die drei Säulen der Therapie der primären Mundhöhlenkarzinome sind die chirurgische Resektion des Tumors, Radiotherapie und Chemotherapie (Reichart et al. 2002).

Zur Therapie maligner Tumore des Kopf-Hals-Bereiches stehen verschiedene chirurgische Verfahren zur Verfügung. Welcher dieser Methoden der Vorzug zu geben ist oder in welcher Weise sie kombiniert werden sollen, hängt von der Art des Tumors (Typing), dem Malignitätsgrad (Grading) und der Tumorausbreitung (Staging) ab. Das Behandlungskonzept wird für jeden Patienten individuell aufgestellt (Reichart et al. 2002).

Ziel der chirurgischen Therapie ist die vollständige Entfernung des Tumors. Die Grenzen der Resektabilität werden zum einen durch die Ausdehnung des Primärtumors (UICC-Stadium) und der Lymphknotenmetastasen und zum anderen durch die Sinnhaftigkeit der unter Umständen stark mutilierend und somit lebensbeeinträchtigenden Resektion bestimmt. Ein einheitlich bindendes chirurgisches Therapiekonzept besteht derzeit nicht (Hausamen 2000).

Der Erfolg der Therapie wird durch die radikale tumorfreie R0-Resektion des Tumors mit einem dreidimensionalen peritumoralen Sicherheitsabstand und einer anschließenden Ausräumung der drainierenden Lymphknotengruppen bestimmt.

Eine alleinige intraorale Tumoresektion kann in frühen Stadien der Erkrankung kurativ und in späten Tumorstadien palliativ zur Aufrechterhaltung wichtiger Funktionen (z. B. Atmung, Stimme, Schlucken) eingesetzt werden. Ausgedehntere Defekte können mittels Lappenplastiken gedeckt werden. Die chirurgische Resektion großer, in die tiefe Muskulatur der Zunge, den Mundboden oder Knochen infiltrierender Karzinome erfordern aufwändige plastische Rekonstruktionen. Diese reduzieren narbige Gewebsfixierungen bzw. Defekte im Gegensatz zu lokalen Plastiken, die zu einer Veränderung der Gesichtsform und einer Einschränkung lebenswichtiger Funktionen wie Sprechen und Schlucken führen (Issing et al. 1996). Die Rekonstruktion der postoperativen Defekte kann durch eine Vielzahl von Methoden erfolgen, die nach individuellen Anforderungen und Situation eingesetzt werden, um ein akzeptables funktionelles und kosmetisches Ergebnis zu ermöglichen (Issing et al. 1996, Boyle et al. 2003, Hausamen 2000).

Mit den Jahren kam es zur Steigerung des Anspruchs an die postoperative Lebensqualität und zu einem erhöhten Bedarf an funktionell und ästhetisch ansprechenden rekonstruktiven Maßnahmen. Außer der Erhaltung der lebenswichtigen Funktionen steht die Wiederherstellung des Defektes nach ablativer Tumorchirurgie im Mittelpunkt der plastisch rekonstruktiven Chirurgie. Diese wird mittels mikrovaskulär anastomosierter Transplantate gewährleistet. Mit einer Erfolgsquote von circa 90 bis 95 % stellen sie heute ein sicheres Rekonstruktionsverfahren dar (Hölzle et al. 2008).

Die fasziokutanen Transplantate (z.B. Radialislappen), myokutane Transplantate (z.B. M. Latissimus-dorsi-Transplantat, Parascapula-, Scapulalappen) und osteomyokutane Transplantate (z.B. Fibula-, Scapula-, Beckenkammtransplantate) gehören zu den freien Gewebstransferen. Für den Ersatz von tiefen, ausgeprägten Weichteil- und/ oder Knochendefekten haben sich in der plastischen Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie die Transplantate mittels Fibula- und Skapulalappen bewährt. Für die rekonstruktive Versorgung der mobilen Bereiche der Mundhöhle werden flache und flexible Transplantate, wie z.B. das Radialistransplantat, bevorzugt (Hölzle et al. 2008). Die salvage-surgery (Rettungschirurgie) wird bei Rezidiven nach primärer Radio- oder Radiochemotherapie mit primär kurativem Ansatz indiziert. Palliativ operative Eingriffe zur Tumorreduktion unter dem Verzicht auf die onkologische

Radikalität dienen nur der oft temporären Linderung tumorbedingter akuter Symptome (Hausamen 2000, Hölzle et al. 2008).

## **1.2 Lokale und systemische postoperative Komplikationen**

Neben den lokalen Folgeerscheinungen nach der chirurgischen Therapie des Tumors sind mit jedem operativen Eingriff auch die Auswirkungen auf die allgemeine körperliche bzw. gesundheitliche Integrität verbunden. Vorbestehende gesundheitlichen Störungen können Art und Umfang der allgemeinen Reaktion auf die invasive Maßnahme entscheidend mitbestimmen, andererseits aber auch Einfluss auf den lokalen Behandlungsverlauf nehmen.

Nach jedem chirurgischen Eingriff und besonders nach Tumoroperationen sind mehrere Komplikationen möglich und können durch besondere anatomische Verhältnisse bedingt sein. Bei eventuell auftretenden Komplikationen ist es bedeutsam, dass sie erkannt, richtig diagnostiziert und umgehend die richtigen therapeutischen Konsequenzen ergriffen werden (Reichart et al. 2002).

Die lokalen postoperativen Komplikationen sind mit einer Störung der physiologischen Wundheilungsprozesse begründet (Schwenzer und Ehrenfeld 2008).

### **1.2.1 Wundheilung**

Eine Wunde ist eine Unterbrechung des Zusammenhangs von Körpergewebe, die durch verschiedene Einwirkungen entstehen kann.

Dabei kommt es zur Eröffnung der Blut- und Lymphgefäße sowie zu Zellschädigungen. Unter einer Operationswunde versteht man eine iatrogen bewusst und gewollt zugefügte (meist) Schnittwunde. Chronische Wunden zeigen trotz der durchgeführten Therapie keine oder wenig Tendenz zur Heilung (Schwenzer und Ehrenfeld 2008).

Infektionen, Hämatome, Wunddehiszenzen und Fistelbildungen können als Komplikationen nach einer chirurgischen Therapie auftreten und eventuell weitere chirurgische Eingriffe (operative Revisionen) erfordern (Mirastschijski et al. 2002).

Jede Wunde löst eine Kaskade physiologischer Prozesse aus, mit dem Ziel der Wiederherstellung der Integrität des Gewebes (Schwenzer und Ehrenfeld 2008).

Wundheilung ist ein physiologischer Prozess, der meist einer Defektheilung mittels Auffüllung des Gewebedefektes durch Ersatzgewebe (Narbengewebe) entspricht und ohne Unterbrechung in jedem Organsystem abläuft.

### *Wundheilung – Regeneration und Reparation*

Unter Wundheilung versteht man die in Phasen verlaufenden physiologischen Prozesse der Reparatur eines Gewebedefektes. Der Wundverschluss kann über zwei grundlegende Mechanismen realisiert werden:

- 1) Regeneration (Ersatz mit identischem Gewebe)
- 2) Reparation (Ersatz durch unspezifisches Narbengewebe)

Im Allgemeinen unterliegt das entstehende Ersatzgewebe dem ursprünglichen Verbund hinsichtlich Stabilität und Funktion (Reichart et al. 2002).

#### *1.2.2 Physiologie der Wundheilung*

Der Ablauf der Wundheilung wird in drei aufeinander folgende Phasen eingeteilt. Diese können sich überlagern und sind zeitlich nicht vollständig voneinander zu trennen. Der normale Wundheilungsprozess kann in eine exsudative bzw. inflammatorische Substratphase, eine proliferative Phase und eine regeneratorsche Differenzierungsphase eingeteilt werden. Die entscheidenden Komponenten sind in der Substratphase Hämostase und Abräumreaktion (Entzündung) und in der Proliferationsphase die Proliferation von Fibroblasten, Angiogenese und die Bildung von Granulationsgewebe. In der Proliferationsphase wird Prokollagen von Fibroblasten sezerniert (Welch et al. 1990). In der Differenzierungsphase folgen Reepithelialisierung und Wundkontraktion (Wicke et al. 2007). Anschließend findet vor allem ein Um- und Abbau sowie die Vernetzung des Kollagens statt (Diegelmann und Evans 2004). Kollagen III wird zunehmend durch mechanisch stabileres Kollagen I ersetzt. Die Entstehung von späten Wundheilungsstörungen wird auf eine Insuffizienz der Kollagenmatrix zurückgeführt (Klinge et al. 1998).

In der Chirurgie ist die Wundheilung unabdingbar wichtig und die gestörte Wundheilung steht seit den Anfängen der experimentellen und klinischen Forschung

der Chirurgie im Zentrum zahlreicher Forschungsprojekte. Erste Veröffentlichungen dazu erschienen bereits 1921 (Gibson 1921).

### *1.2.3 Wundheilungsstörung*

Eine Wundheilungsstörung wird durch die Abweichung der Wundheilung vom normalen Wundheilungsverlauf definiert. Eine solche Definition lautet:

„Eine Heilungsstörung liegt vor, wenn der physiologische Ablauf der Wundheilung behindert ist“ (Schwenzer und Ehrenfeld 2008).

Wundheilungsstörung bedeutet insbesondere ein Verharren der Wunde in der ersten Phase, der Exsudation, mit teils erheblichem Verlust an Flüssigkeit und Eiweiß. Mangel- und Fehlernährung beeinflussen die Wundheilung negativ, ebenso wie Alter, Stoffwechselerkrankungen, Noxen und genetische Vorbelastung (Tautenhahn et al. 2007).

Es gibt folgende Formen der Wundheilungsstörungen (Tautenhahn et al. 2007) :

- Serom - Ansammlung von Lymphe bzw. Serum in Hohlräumen im Wundbereich
- Hämatom - mit Blut gefüllte Hohlräume
- Wundrandnekrosen - mangelhafte Durchblutung und Absterben des Gewebes
- Dehiszenz - ein sekundäres Auseinanderweichen der Ränder einer durch Naht verschlossener Wunden
- Infektion - Ablagerung und Vermehrung von Mikroorganismen im Gewebe mit entsprechender immunologischer und klinischer Wirtsreaktion
- Fremdkörperreaktionen
- hypertrophe Narbenbildung
- Keloide

### *1.2.4 Nosokomiale Infektionen*

Eine nosokomiale Infektion ist eine Infektion, die Patienten im Zusammenhang mit einer medizinischen Maßnahme erwerben, die zum Beispiel in Krankenhäusern, Pflegeeinrichtungen oder auch in ambulanten Praxen erfolgt ist (Lorenz et al. 2003).

Die Probleme mit nosokomialen Infektionen existieren zweifellos bereits solange, wie Patienten in Krankenhäusern behandelt werden. Hinzu kommt eine gestiegene

Lebenserwartung der Bevölkerung, jedoch mit verminderten Abwehrmechanismen. Dadurch treten nosokomiale Infektionen immer mehr in den Vordergrund. Außerdem kommt die Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen bei Staphylokokken, Enterokokken oder den gramnegativen Bakterien wie z. B. *Pseudomonas aeruginosa*, die häufige Erreger nosokomialer Infektionen sind (Geffers und Gastmeier 2011).

Die umfangreichsten Daten zur Inzidenz der nosokomialen Infektionen in Deutschland resultieren aus dem KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System) des Robert Koch-Instituts. Diese konzentrieren sich auf die postoperativen Wundinfektionen und auf die weiteren nosokomialen Infektionen, wie z.B. eine Sepsis in Assoziation mit der Anwendung von zentralen Venenkathetern, Pneumonien bei beatmeten Patienten und Harnwegsinfektionen bei Patienten mit Harnwegskathetern (Geffers et al. 2002). Die Untersuchungen zeigten, dass die häufigsten nosokomialen Infektionen die Harnwegsinfektionen sind, die zweithäufigsten die Infektionen der unteren Atemwege. An dritter Stelle treten die postoperativen Wundinfektionen auf, gefolgt von der primären Sepsis.

### *Pneumonie*

Zu den häufigsten systemischen Komplikationen, die im postoperativen Verlauf nach einer chirurgischen Therapie des Plattenepithelkarzinoms auftreten können, zählen die Atemwegsinfektionen, insbesondere die Pneumonie. Laut S-3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin zählt die nosokomiale Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, international abgekürzt: HAP), besonders die Beatmungs-assoziierte Pneumonie (ventilator-associated pneumonia: VAP), unverändert zu einer bedrohlichen Komplikation im Verlauf einer Krankenhausbehandlung. Nosokomiale Pneumonien (HAP) sind Pneumonien, die frühestens 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme auftreten und sich bei Hospitalisation nicht in der Inkubation befanden (Lorenz et al. 2003).

### *Sepsis*

Eine weitere schwerwiegende nosokomiale Infektion, die postoperativ auftreten kann, ist eine Sepsis (Blutvergiftung). Die nosokomiale Sepsis tritt vergleichsweise weniger häufig auf, hat in der Regel aber erhebliche Konsequenzen. Ein wichtiger

Risikofaktor ist die Anwendung von Gefäßkathetern, insbesondere von zentralen Gefäßkathetern (Lorenz et al. 2003).

#### 1.2.5 Risikofaktoren

Ein Erfolg der Therapie hängt unter anderem vom möglichst komplikationsarmen postoperativen Heilungsverlauf des Patienten ab. Dieser wird durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst. Nach Tautenhahn et al. werden diese Faktoren in lokale und systemische Wundheilungsstörfaktoren unterteilt (Tautenhahn et al. 2007).

##### **systemische Faktoren**

Stoffwechselerkrankungen

Anämie

Mangelernährung  
(Proteine, Vitamine, Mineralstoffe)

Gerinnungsstörungen

Autoimmunerkrankungen

Arzneimittel

##### **lokale Faktoren**

Druckbelastung

venöse Insuffizienz

arterielle Minderdurchblutung

Infektion

Exsudat

Nekrosen

Fremdkörper

Zu den endogenen Risikofaktoren (Patienten eigene, nur bedingt beeinflussbare Risikofaktoren) für eine Wundheilungsstörung durch Infektion zählen:

- Gewicht, Alter, Geschlecht
- Ernährungsstatus des Patienten (Mangelernährung/Übergewicht/ Adipositas)
- Vor-/Begleiterkrankungen
- maligne Grunderkrankung
- genetische Ursachen mit bestimmten Erkrankungen als Indikatoren (Diabetes, Hypertonie)
- bestehende Infektionen an anderen Körperstellen



- Immunsuppression/ Zytostatikatherapie / Radiatio
- präoperative oder postoperative Anämie
- Erkrankungen mit Verschlechterung der Sauerstoffversorgung (Anämie, COPD)
- Erkrankungen mit Verschlechterung der Immunfunktion (Diabetes mellitus, immunologische Erkrankungen, HIV)
- Schwangerschaft
- Nikotin- und Alkoholabusus
- Medikamente

Zu den exogenen Risikofaktoren (perioperative Risikofaktoren) für eine Wundheilungsstörung durch Infektion zählen:

- exogene Flora
- Absinken der Körpertemperatur (peri-/postoperativ)
- Schnittführung, Operationsfeld
- Dauer der Operation
- Dauer des präoperativen Krankenhausaufenthalts
- nicht sachgerechte Hautdesinfektion
- nicht sachgerechte prä- und intraoperative Antiseptik
- Implantate, Fremdkörper (Maier et al. 2010)

### **1.3 Ernährungsstatus des Patienten - BMI**

Der Ernährungszustand des Patienten wird in vielen Studien und vielen Fachbereichen der Medizin diskutiert und wird in Verbindung mit der Wundheilung oder Prognose der Patienten nach einer Tumoroperation gebracht (Snyderman et al. 1999, Scully und Bagan 2009).

Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich zeigen unter allen Patienten den höchsten Anteil an Mangelernährung. Dazu beitragende Faktoren sind schlechte diätetische Gewohnheiten in Zusammenhang mit Nikotin- und Alkoholabusus, die Lokalisation der Neoplasmen mit Dysphagie bzw. Odynophagie, die bei Tumorpatienten abnorme Stoffwechsellage, die zur Entstehung einer Kachexie

führen kann sowie die unmittelbaren und späten Nebenwirkungen der onkologischen Therapie (Dietz et al. 1995, El-Sayed und Nelson 1996).

In der Chirurgie ist die Bedeutung des Ernährungsstatus für die postoperative Morbidität und Letalität bei verschiedenen Krankheitsbildern gezeigt worden (Waitzberg und Correia 2003). In einer prospektiven Erhebung von Malone 2002 an 5031 chirurgischen Patienten (Ausschluss der Kardiochirurgie) von 1995 – 2000 wurden präoperative Risikofaktoren für das Entstehen einer Wundinfektion untersucht. Hierbei erwies sich eine Mangelernährung, definiert als signifikanter Gewichtsverlust innerhalb der letzten 6 Monate vor der Operation, als unabhängiger Risikofaktor (Malone et al. 2002). Auch Übergewicht kann als Risikofaktor für die Wundheilungsstörung betrachtet werden. Eine prospektive Studie zur Erstellung eines Risikoprofils für Wundheilungsstörungen zeigte, dass die Rate der Wundheilungsstörungen tendenziell mit dem BMI stieg. Allerdings konnte Adipositas als unabhängiger Risikofaktor für Wundinfektionen nicht in jedem Fall nachgewiesen werden (Westphal 2010).

### *BMI*

Um den Ernährungszustand der Patienten zu erfassen wird der Body-Mass-Index erhoben. Der Body-Mass-Index (BMI) ist ein allgemein akzeptiertes Maß für die Bewertung des Körpergewichtes eines Menschen in Relation zu seiner Körpergröße. Er wird wie folgt berechnet:

$$BMI = \text{Körpergewicht}(kg) / \text{Körpergröße}(m^2)$$

Dabei gelten laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) Werte < 18,5 kg/m<sup>2</sup> als untergewichtig und zwischen 18,5 und 24,99 kg/m<sup>2</sup> als idealgewichtig. Das Übergewicht wird mit BMI-Werten zwischen 25 und 29,9 kg/m<sup>2</sup> definiert. Wird bei einem Menschen ein höherer Index berechnet, so gilt er als adipös. Die Adipositas wird zusätzlich in drei Schweregrade unterteilt, wobei Grad 1 einem BMI von 30-34,99 kg/m<sup>2</sup> und Grad 2 von 35-39,99 kg/m<sup>2</sup> entspricht. Von extremer Adipositas beziehungsweise Adipositas dritten Grades spricht man bei Werten ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> (Organization 2000).

## 2 Zielsetzung

Die aktuelle Studienlage kann keine grundlegende Aussage über einen Zusammenhang zwischen postoperativen Komplikationen nach chirurgischer Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms und dem präoperativen Body-Mass-Index treffen.

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie soll der Einfluss des präoperativen BMI auf die postoperativen lokalen und systemischen Komplikationen untersucht werden.

*Hypothesen/ Fragestellungen:*

Kann der präoperative Body-Mass-Index als signifikanter Einflussfaktor bei der Prognose der postoperativen lokalen und/ oder systemischen Komplikationen nach der Resektion des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle betrachtet werden?

Besteht ein Zusammenhang zwischen dem präoperativen BMI und den postoperativen Komplikationen nach der Resektion des oralen Plattenepithelkarzinoms?

### **3 Material und Methodik**

#### **3.1 Studiencharakteristika**

In der vorliegenden retrospektiven klinisch-statistischen Studie wurde das Datenmaterial von 600 Patienten mit dem Ziel ausgewertet, die Daten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem präoperativen BMI und den postoperativen Komplikationen nach chirurgischer Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms zu prüfen.

Um ein homogenes und vergleichbares Patientenkollektiv zu schaffen, wurden die folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

##### *3.1.1 Einschlusskriterien*

1. bioptisch gesichertes Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle
2. Zeitraum der chirurgischen Therapie von Mai 2005 bis April 2015
3. durchgeführte operative Therapie in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/ Plastische Chirurgie des Universitätsklinikums Jena

##### *3.1.2 Ausschlusskriterien*

1. Plattenepithelkarzinom der Lippe, des Oropharynx, des Hypo- und Nasopharynx sowie Karzinome des extraoralen Kopf-Hals-Bereiches
2. operative Therapie außerhalb des festgelegten Zeitraumes
3. grob unvollständige Aktenlage bzw. nicht verwertbare Aktenlage

##### *3.1.3 Erhobene klinische Parameter*

Folgende präoperative Daten wurden anonymisiert erhoben:

- Patientennummer
- Alter zum Zeitpunkt der Operation
- Geschlecht
- Gewicht und Größe
- Karnofsky-Index

- Nikotinkonsum
- Alkoholkonsum
- Zahnstatus
- Vorhandensein von Diabetes mellitus
- weitere Allgemeinerkrankungen

Intraoperative Daten:

- Operationsdauer
- Rekonstruktionsart

Postoperative Daten:

- postoperative lokale Komplikationen
- postoperative systemische Komplikationen

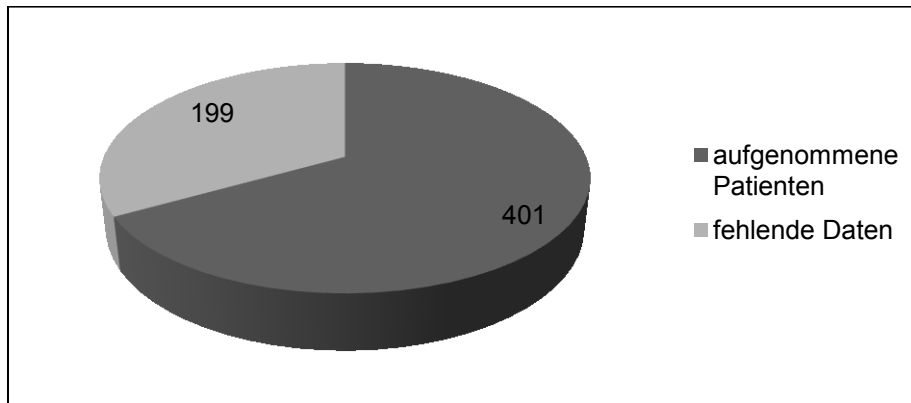
### **3.2 Patientenkollektiv**

Die Daten wurden aus den analogen und digitalen Patientenunterlagen entnommen und in eine Excel Tabelle, später in eine SPSS Datenbank übernommen und anonymisiert zusammengeführt. Es wurde Einsicht in die ambulanten und stationären Akten einschließlich aller klinischen Untersuchungsbefunde, Befunde der interdisziplinären Tumorkonferenzen und onkologischen Nachsorgen, Operationsberichte, sowie der Berichte der angeschlossenen Zentren (histopathologische Befunde des Institutes für Pathologie sowie strahlentherapeutische Befunde und Arztbriefe) genommen.

Von einem Gesamtkollektiv von 600 Patienten erfüllten 401 (67%) Patienten die definierten Einschlusskriterien der vorliegenden retrospektiven Studie (Abbildung 1). Darin eingeschlossen waren auch Patienten, die im erwähnten Zeitraum die oben genannten Einschlusskriterien mehrfach erfüllten. Sie erkrankten entweder an einem Zeittumor oder einem Rezidiv. Somit umfasst diese Studie 474 Patientenfälle, kurz „Fälle“ (siehe Tabelle 5). 199 (33%) von 600 Patienten konnten aufgrund der aufgeführten Ausschlusskriterien nicht in diese Studie eingeschlossen werden.

	Anzahl
Patientenfälle	474
Gesamtkollektiv	600

**Tabelle 5:** Gesamtkollektiv und Patientenfälle



**Abbildung 1:** Patientenkollektiv / Gesamt 600 Patienten; 401 von 600 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien

### 3.3 Studienvariablen

Die Datenerfassung erfolgte im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel 2007. Die Daten wurden in eine SPSS Datenbank aufgenommen und codiert.

Folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der aufgenommenen und ausgewerteten Daten (Tabelle 6).

	Geschlecht	OP Alter	Karnofsky-Index	präop. BMI	Summe der lok.Kompl.	Summe der sys.Kompl.	Rauchen
N	474	474	466	418	415	461	474
	Zahnstatus	Alkohol	Diabetes mellitus	OP Dauer (min)	Revision ja/nein	Aufenthalt (d)	postop. Tage
N	463	474	473	472	502	472	472

**Tabelle 6:** Übersicht der wichtigsten Faktoren und die Häufigkeit des Auftretens

Die unterschiedliche Häufigkeit des Auftretens einzelner Faktoren ergibt sich als Folge fehlender oder mehrfach auftretender Angaben in der Patientendokumentation. Somit wurden beispielsweise in 418 Patientenfällen das Gewicht und die Körpergröße präoperativ dokumentiert. Daraus wurde später der präoperative BMI wie unter dem Punkt 3.3.1 errechnet.

### 3.3.1 BMI

Eine besondere Bedeutung wurde auf den präoperativen Body-Mass-Index (BMI) gelegt.

Der Body-Mass-Index ist ein sehr einfacher und klinisch praktikabler anthropometrischer Wert. Er ermöglicht, den Ernährungszustand verschiedener Patienten miteinander zu vergleichen, da das Körpergewicht in Relation zur Körpergröße gesetzt wird.

Der BMI ist definiert als das Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat.

$$BMI = \text{Körpergewicht}(kg) / \text{Körpergröße}(m^2)$$

Als Einteilungskriterium gilt der präoperative BMI, der aus den präoperativen Gewichts- und Größenangaben der Patienten errechnet wurde. Dieser wurde in BMI-Gruppen nach der gültigen Klassifikation der WHO (Stand 2008) unterteilt, um die Patienten besser zusammenfassen zu können.

Dabei wurden drei Gruppen unterschieden:

übergewichtig	BMI > 25 kg/m <sup>2</sup>
untergewichtig	BMI < 18,5 kg/m <sup>2</sup>
normalgewichtig	BMI von 18,5 – 25 kg/m <sup>2</sup>

In der statistischen Auswertung wurde die Gruppe der normalgewichtigen Patienten als Referenzgruppe angesehen.

### 3.3.2 Geschlecht

Das Geschlecht der Patienten wurde in männlich oder weiblich unterteilt.

### 3.3.3 Alter

Hier erfolgte die Erfassung des Alters zum Zeitpunkt der Operation in Jahren.

### 3.3.4 Karnofsky-Index

Karnofsky-Index (Karnofsky performance status scale) ist eine Skala, mit der die symptombezogene Einschränkung der Aktivität, die Selbstversorgung und die Selbstbestimmung bei Patienten mit malignen Tumoren bewertet wird (Abbildung 2).

<b>100 %</b>	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
<b>90 %</b>	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
<b>80 %</b>	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
<b>70 %</b>	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
<b>60 %</b>	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
<b>50 %</b>	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
<b>40 %</b>	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
<b>30 %</b>	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
<b>20 %</b>	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
<b>10 %</b>	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
<b>0 %</b>	Tod.

Abbildung 2: Karnofsky-Index (Karnofsky DA und JH 1949)

### 3.3.5 Nikotin- und Alkoholkonsum

Die Erfassung des Nikotin- und Alkoholkonsums erfolgte durch die Aufnahme präoperativer, anamnestischer Angaben. Dabei erfolgte jeweils die Einteilung in vier Gruppen (präoperativ regelmäßiger Nikotin- und/ oder Alkoholkonsum ja/nein). Eine Unterscheidung in ehemaliger, nicht mehr aktueller Nikotin- und/ oder Alkoholkonsum



erfolgte nicht. Es konnte nicht erfasst werden, ob die Patienten während des stationären Aufenthalts rauchten oder Alkohol konsumierten.

### 3.3.6 Zahnstatus

Der Zahnstatus wurde anhand der vorhandenen Datenlage und/ oder der Röntgendiagnostik erfasst und später in folgende Gruppen eingeteilt.

- saniert (kariesfreies Gebiss, zahnmedizinisch saniert)
- unsaniert (multiple kariöse Läsionen, Wurzelreste, desolater Gebisszustand)
- zahnlos

### 3.3.7 Diabetes mellitus

Für die Erfassung eines vorhandenen Diabetes mellitus wurden Typ 1 und Typ 2 unterschieden, wobei die Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit 0,4% sehr gering ausfiel (Tabelle 7).

	Häufigkeit	Prozente %
Diabetes mellitus Typ I	2	0,4
Diabetes mellitus Typ II	63	13,3
kein Diabetes mellitus	408	86,3
Gesamt	473	100

**Tabelle 7:** Häufigkeit der Patienten mit Diabetes mellitus Typ1 und Typ2

### 3.3.8 Operationsdauer

Diese Operationskernzeit wurde aus den Operationsberichten oder den Anästhesieprotokollen in Minuten erfasst. Hier wurde die sogenannte Schnitt-Naht-Zeit dokumentiert. Diese definiert den Zeitabschnitt zwischen dem aktiven Operationsbeginn (erste invasive Maßnahme durch Operateur, meist Schnitt) und dem Operationsende (Ende der letzten Hautnaht).

### 3.3.9 Operative Revisionen

Unter operativer Revision wurden die Eingriffe verstanden, die aufgrund postoperativer Komplikationen nach der erfolgten initialen Tumoroperation mit zeitlichem Abstand durchgeführt wurden. Ziel dieser Operationen war es, den ursprünglich angestrebten Behandlungserfolg oder zumindest eine Verbesserung

des aktuellen Wundzustandes zu erreichen. Es wurden dabei auch die Arten der Revisionen und die Dauer des operativen Eingriffs aufgenommen. Für die statistische Auswertung wurden die Daten überarbeitet und binär codiert in Revision ja und Revision nein. Die Anzahl der operativen Revisionen lag mit n=502 höher als die Zahl der Patientenfälle. Dies ergab sich aufgrund mehrfach durchgeführter operativer Revisionen bei denselben Patienten.

### *3.3.10 Lappenverlust*

Zur Vereinfachung des Begriffs plastische mikrovaskuläre Rekonstruktion wurde der Begriff Lappen verwendet. Bei den Patienten, die eine primäre plastische Rekonstruktion des Resektionsdefektes erhalten haben, wurde zum größten Teil eine Rekonstruktion mittels freiem mikrovaskulären Lappentransplantats durchgeführt.

Falls es in der postoperativen Phase zu einer Abstoßungsreaktion des Transplantates kam und kein Revisionsverfahren zu einem Erhalt des Lappens führte, musste der Lappen vollständig oder teilweise entfernt werden. Dies wurde vereinfacht als Lappenverlust bezeichnet. Dieser wurde in einen teilweisen und vollständigen Lappenverlust unterteilt.

### *3.3.11 Stationärer Aufenthalt*

Dies ist die Dauer des stationären Aufenthalts des Patienten vom ersten Tag der stationären Aufnahme bis zur Entlassung bzw. einem Stationswechsel gemessen in Tagen.

### *3.3.12 Postoperative Tage*

Dies ist der Aufenthalt des Patienten nach der Operation auf Station vom Tag der Operation bis zur Entlassung des Patienten aus der Abteilung der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie.

### *3.3.13 Postoperative Komplikationen*

Unter Komplikationen wurden unerwünschte Ereignisse bzw. Wundheilungsverläufe im postoperativen Verlauf dokumentiert. Diese wurden als Zählwerte erfasst und in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe sind die lokalen Komplikationen. Dabei

wurden die lokalen Komplikationen in Wundheilungsstörungen der Donorseite und der Akzeptorseite unterschieden.

**Lokale Komplikationen** wurden folgendermaßen unterschieden:

- Wunddehiszenz
- Hämatom
- postoperative Nachblutung
- Fistelbildung
- Abszess
- Infektion
- Ananstomoseninsuffizienz
- Nekrose/ Teilnekrose
- Lappenverlust (vollständig oder teilweise)
- notwendige operative Revision
- Sonstiges

Zu den **systemischen Komplikationen** zählten alle postoperativ aufgetretenen systemischen Verschlechterungen des Allgemeinzustands des Patienten, die im Zusammenhang mit der chirurgischen Intervention auftraten.

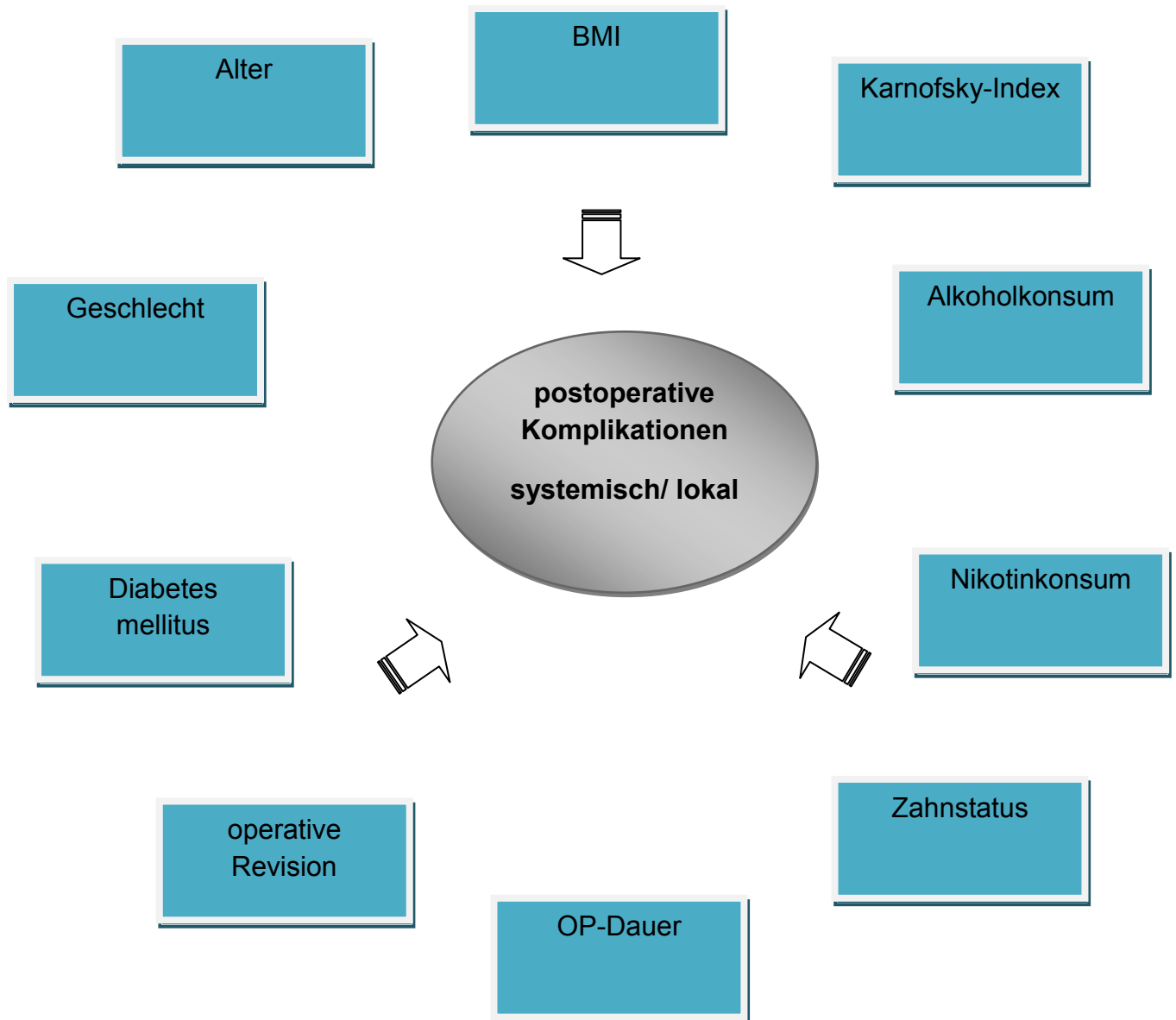
Dazu zählten:

- Pneumonie
- Pleuraerguss
- respiratorische Insuffizienz
- Lymphostase
- akuter Myokardinfarkt
- Apoplex
- Thrombose
- Sepsis
- Multiorganversagen
- sonstige

Außerdem wurden die Korrekturoperationen wie Nekrektomie, V.A.C. Verbandstechnologie, weitere Gewebstransplantationen (mittels Radialis-, Pectoralis-, Latissimuslappen und weitere) und lokale Lappenplastiken extra erfasst.

Lokale Komplikationen und systemische Komplikationen wurden jeweils zu einer Summe zusammengefasst, um die Streuung zu minimieren und die statistische Auswertung zu verbessern. Es entstanden dadurch zwei neue Variablen (Summe der lokalen Komplikationen und Summe der systemischen Komplikationen), die in der Einzel- und multivariaten Analyse eingesetzt wurden.

## **Einfluss der multiplen Faktoren auf die systemischen und lokalen Komplikationen**



**Abbildung 3:** Einflussfaktoren auf systemische und lokale Komplikationen

### **3.4 Votum der Ethikkommission**

Von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena wurde diese Studie unter der Bearbeitungsnummer 4434-05/15 genehmigt.

### **3.5 Statistische Auswertung und Analyse**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte nach einer Beratung durch Dr. rer. pol. Thomas Lehmann des Instituts für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der FSU Jena. Die Verteilung quantitativer und qualitativer Variablen wurde mit Häufigkeitstabellen oder Diagrammen deskriptiv dargestellt.

#### **Statistische Verfahren**

Die folgenden Erläuterungen über die angewandte Statistik bilden eine Grundlage für die vorliegende Auswertung und sollen zum besseren Verständnis der Ergebnisse beitragen.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse fand, neben Excel 2007, mit dem Programm IBM SPSS Statistics 24.0 statt.

Für die folgende Auswertung wurde ein verallgemeinertes gemischtes lineares Modell mit Poisson-Verteilung angewendet. Dieses Modell ermöglicht eine verlustfreihere Auswertung der Daten, da zum einen alle Patientenfälle einbezogen wurden und zum anderen sowohl Mess- als auch Zielvariablen als unabhängige Variablen in das gleiche Modell eingehen konnten.

Die Prozedur "Lineare gemischte Modelle" erweitert das allgemeine lineare Modell, indem sie zulässt, dass die Daten eine korrelierte und nichtkonstante Variabilität aufweisen können. Das gemischte lineare Modell bietet die flexible Möglichkeit nicht nur die Mittelwerte der Daten, sondern auch ihre Varianzen und Kovarianzen zu analysieren (Advanced SPSS Models 16.0).

Es mussten mehrere Variablen und deren Einflüsse untersucht werden, wozu ein multivariates Modell verwendet wurde.

Es wurden die einzelnen Parameter mittels einer univariaten Analyse statistisch durch das verallgemeinerte gemischt lineare Modell mit Poissonverteilung

untersucht. Die dabei signifikanten Parameter wurden weiterhin in einer multivariaten Analyse ebenso mittels verallgemeinerten gemischten linearen Modells mit Poissonverteilung evaluiert und damit auf ihren unabhängigen Einfluss auf die Zielvariablen hin untersucht. Die Auswertung wurde tabellarisch dargestellt und im Ergebnisteil dokumentiert.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  festgesetzt. Als signifikant wird ein Unterschied zwischen Parametern bezeichnet, der nicht zufällig ist beziehungsweise bei dem die Wahrscheinlichkeit  $p$  für einen Zufall sehr gering ausfällt, hier  $\leq 5\%$ .

Neben der Signifikanz ( $p$ ) wurde noch ein exponierter Koeffizient ( $\text{EXP}^{(\text{Koeff.})}$ ) aufgeführt. Um die Interpretation der Parameterschätzungen zu erleichtern verwendet man die Exponentialfunktion.

$$\text{Exponierter Koeffizient} = e^{-x}$$

Ein  $\text{EXP}^{(\text{Koeff.})}$  von 1 bedeutet keine Abhängigkeit (z.B. Art des Geschlechts führt zu keiner Veränderung der Komplikationen)

Ein  $\text{EXP}^{(\text{Koeff.})} < 1$  bedeutet, das Komplikationsrisiko verringert sich

Ein  $\text{EXP}^{(\text{Koeff.})} > 1$  bedeutet, das Komplikationsrisiko erhöht sich

Desweiteren wurde bei der Auswertung der Signifikanzen zwischen Alter und BMI-Gruppen eine ANOVA (Post-Hoc-Test) verwendet.

Die Signifikanzen zwischen dem Geschlecht, Nikotin- und Alkoholkonsum und BMI-Gruppen wurden mittels Chi-Quadrat-Test geprüft.

Aufgrund der retrospektiv erfolgten Datenauswertung sind alle verwendeten statistischen Verfahren explorativ und geben nur Trends wieder.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs

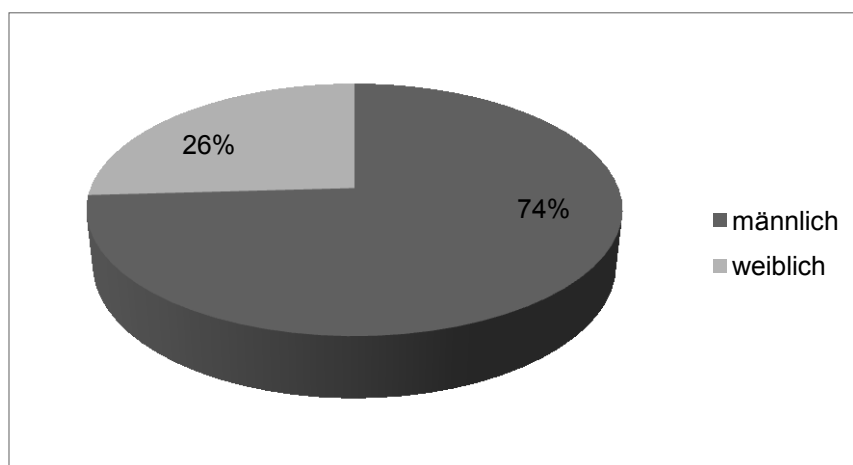
Die analysierten Patienten wurden im Zeitraum von Mai 2005 bis April 2015 in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/ Plastische Chirurgie des Universitätsklinikums Jena aufgrund eines bioptisch gesicherten oralen Plattenepithelkarzinoms operiert.

In die Analyse wurden sowohl Ersttumore, Zweittumore als auch Rezidive eingeschlossen. Entscheidend war die bioptisch gesicherte Diagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms mit operativer Therapie. Es wurden die Daten von 401 Patienten ausgewertet, die insgesamt 474 Fälle ergaben, davon waren 351 (74%) männliche und 123 (26%) weibliche Patienten (Tabelle 8, Abbildung 4). Wegen umfangreich fehlender Daten oder nicht erfüllter Einschlusskriterien konnten die Daten von 199 Patienten nicht in die Studie aufgenommen werden.

Im Folgenden wird in dieser Arbeit nur der Begriff Patient verwendet.

	Häufigkeit	Prozente %
männlich	351	74,1
weiblich	123	25,9
Gesamt	474	100

**Tabelle 8:** Geschlecht der Patienten



**Abbildung 4:** Geschlechtsverteilung der Patienten

Die insgesamt 474 eingeschlossenen Patienten waren zum Operationszeitpunkt durchschnittlich 61,6 Jahre alt. Der Median bei der Operation betrug 60 Jahre,



wobei der jüngste Patient 24 und der älteste Patient 93 Jahre alt war. Eingeteilt in Altersgruppen, bildeten mit 1,5 % (n=7) die Patienten < 40 Jahre die kleinste Patientengruppe und mit 46,2% (n=219) die Patienten im Alter von 40 bis 59 Jahren die größte Patientengruppe (Tabelle 9).

	Häufigkeit	Prozente %
unter 40 Jahre	7	1,5
40-59 Jahre	219	46,2
60-70 Jahre	131	27,6
71-100 Jahre	117	24,7
Gesamt	474	100

**Tabelle 9:** Altersgruppeneinteilung

Die folgende Tabelle 10 stellt eine Übersicht über die aufgenommenen Daten dar.

	Alter bei OP	Geschlecht	BMI Klasse	$\Sigma$ der lok. Komplikationen	$\Sigma$ der sys. Komplikationen
N	474	474	418	415	461
Mittelwert	61,65			1,59	0,34
Median	60				
Minimum	24	0	1	0	0
Maximum	93	1	3	13	4
	Rauchen	Alkohol	Zahnstatus	Diabetes mellitus	Karnofsky Index
N	474	474	463	473	466
Mittelwert					84,68
Median					90
Minimum	0	0	1	0	30
Maximum	1	1	3	2	100

**Tabelle 10:** Übersicht der Daten

$\Sigma$  der lok. Komplikationen= Summe der lokalen Komplikationen,  $\Sigma$  der sys. Komplikationen= Summe der systemischen Komplikationen, Diabetes mellitus= Diabetes mellitus Typ I und Typ II

## **Risikofaktoren**

### *Tabak- und Alkoholkonsum*

Mit 295 Personen zeigte sich ein hoher Raucheranteil unter den 474 Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen. Das machte 62,2 % der gesamten Patientengruppe aus (Tabelle 11).

Die Auswertung zum Alkoholkonsum zeigt, dass 187 Patienten (39,5%) anamnestisch die regelmäßige Aufnahme von Alkohol angegeben haben (Tabelle 12).

	Häufigkeit	Prozente %
Raucher	295	62,2
Nichtraucher	179	37,8
Gesamt	474	100

**Tabelle 11:** Nikotinkonsum

	Häufigkeit	Prozente %
ja	187	39,5
nein	287	60,5
Gesamt	474	100

**Tabelle 12:** Alkoholkonsum

### *Body-Mass-Index*

Man konnte den präoperativen BMI von insgesamt 418 Patienten rechnerisch ermitteln (Tabelle 13). Diese Patienten wurden (in Anlehnung an WHO 2008) in folgende drei Gruppen eingeteilt.

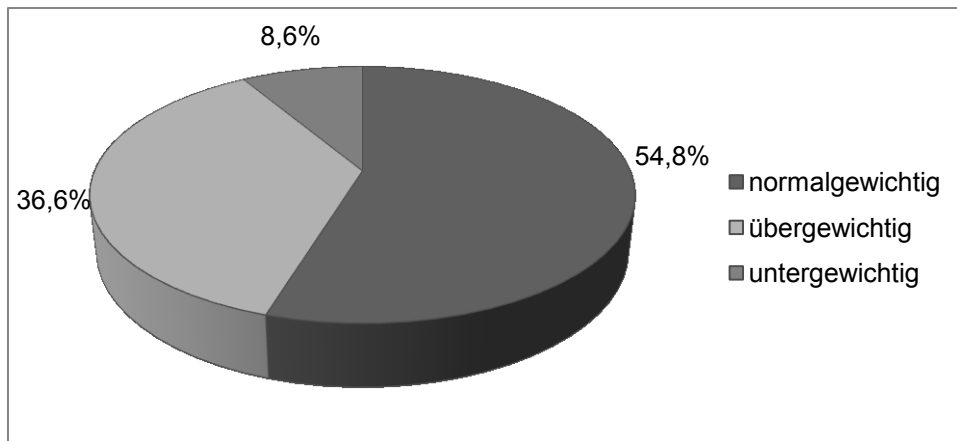
normalgewichtig	BMI von 18,5 bis 25 kg/m <sup>2</sup>
übergewichtig	BMI > 25 kg/m <sup>2</sup>
untergewichtig	BMI < 18,5 kg/m <sup>2</sup>

**Tabelle 13:** BMI Gruppeneinteilung

Hinsichtlich der drei BMI-Kategorien stellten die Normalgewichtigen mit 229 Patienten den größten Anteil dar und machten 54,8% aus (Abbildung 5). Die übergewichtigen 153 Patienten stellten 36,6 % der Gesamtkohorte dar. Die kleinste Gruppe mit 36 Personen (8,6%) stellten die untergewichtigen Patienten dar (Tabelle 14).

	Häufigkeit	Prozente %
normal	229	54,8
untergewichtig	36	8,6
übergewichtig	153	36,6
Gesamt	418	100

**Tabelle 14:** BMI Klassen und Häufigkeit



**Abbildung 5:** Einteilung der Patienten in BMI-Gruppen

Die Gegenüberstellung der Daten in der Kreuztabelle ergab die unten aufgeführten Besonderheiten, die einige Zusammenhänge des BMI mit anderen wichtigen Untersuchungsvariablen zeigten.

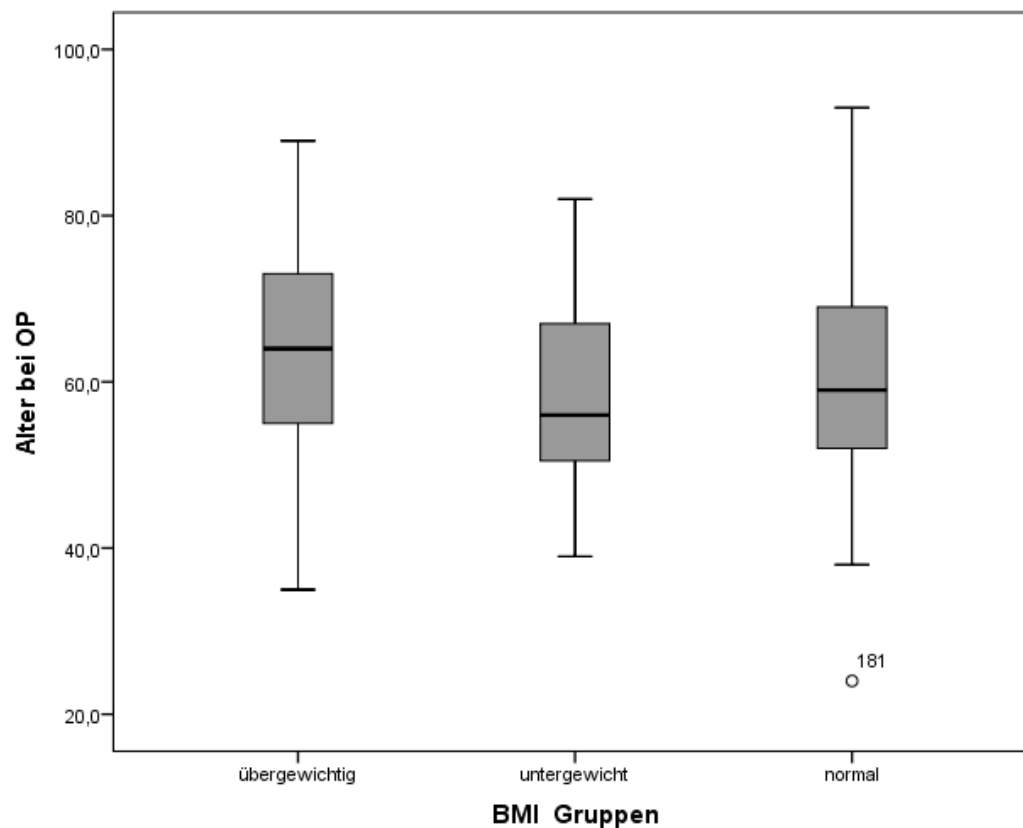
#### *BMI-Geschlecht*

Im Bezug auf den BMI kam es zu keinem signifikanten Unterschied der Geschlechtsaufteilung ( $p > 0,05$ ). Es zeigte sich eine ähnliche Anzahl der über- sowie untergewichtigen Männer und Frauen. Die prozentuale Aufteilung männlich zu weiblich für übergewichtige Personen lag bei 35% zu 41,4% und bei den untergewichtigen Patienten 9,3% zu 7,2%.

#### *BMI-Alter*

Hier zeigte sich, dass übergewichtige Patienten signifikant älter sind als die Gruppe der normal- und untergewichtigen Patienten ( $p=0,003$  und  $p=0,004$ ) (Tabelle 15). Die Auswertung zeigt, dass die Gruppe der übergewichtigen Patienten mit ihrem Median deutlich über den zwei Gruppen der normalgewichtigen und untergewichtigen Patienten liegt (Abbildung 6). Das Alter bei der Operation

untergewichtiger und normalgewichtiger Patienten unterscheidet sich nicht signifikant.



**Abbildung 6:** Altersverteilung in BMI Gruppen

BMI	BMI	<i>p</i>
übergewichtig	untergewicht	0,003
	normal	0,004
untergewicht	übergewichtig	0,003
	normal	0,176
normal	übergewichtig	0,004
	untergewicht	0,176

**Tabelle 15:** Vergleich zwischen BMI Gruppen und Alter der Patienten (ANOVA- **Post-hoc-Test**)

### *BMI und Nikotinkonsum*

Die Gruppe der übergewichtigen Patienten schloss signifikant mehr Nichtraucher ein. ( $p=0,004$ ). Die Gruppen der Normalgewichtigen und Untergewichtigen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Nichtrauchern und Rauchern (Tabelle 16).

			BMI Gruppen			Gesamt
			übergewichtig	untergewichtig	normal	
Rauchen	Raucher	Anzahl	77	24	146	247
		%	31,2%	9,7%	59,1%	100,0%
	Nichtraucher	Anzahl	70	11	73	154
		%	45,5%	7,1%	47,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	147	35	219	401
		%	36,7%	8,7%	54,6%	100,0%

**Tabelle 16:** prozentuale Verteilung des Nikotinkonsums unter BMI-Gruppen

### *BMI und Alkoholkonsum*

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung des BMI mit dem Alkoholkonsum der Patienten ( $p=0,001$ ).

Dabei sind die übergewichtigen Patienten, diejenigen, die eher keinen Alkohol konsumierten und die Normalgewichtigen die, die einen Alkoholkonsum angegeben hatten (Tabelle 17).

			BMI Gruppen			Gesamt
			übergewichtig	untergewichtig	normal	
Alkohol	ja	Anzahl	40	17	102	159
		%	25,2%	10,7%	64,2%	100,0%
	nein	Anzahl	107	18	117	242
		%	44,2%	7,4%	48,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	147	35	219	401
		%	36,7%	8,7%	54,6%	100,0%

**Tabelle 17:** prozentuale Verteilung des Alkoholkonsums unter BMI Gruppen

### *Lokale Komplikationen*

Als lokale postoperative Komplikationen wurden Komplikationen für die Donor- und Akzeptorseite erfasst:

- Blutung
- Dehiszenz
- Fistelbildung
- Anastomoseninsuffizienz

- Hämatom
- Abszess
- Nekrose
- Infektion
- Sonstiges

### *Summe der lokalen Komplikationen*

Zur besseren statistischen Auswertung wurden die lokalen Komplikationen zu einer Summe zusammengefasst. Insgesamt zeigten 212 Patienten (51,1 %) von insgesamt 415 Patienten eine oder mehrere lokale Komplikationen (Abbildung 7).

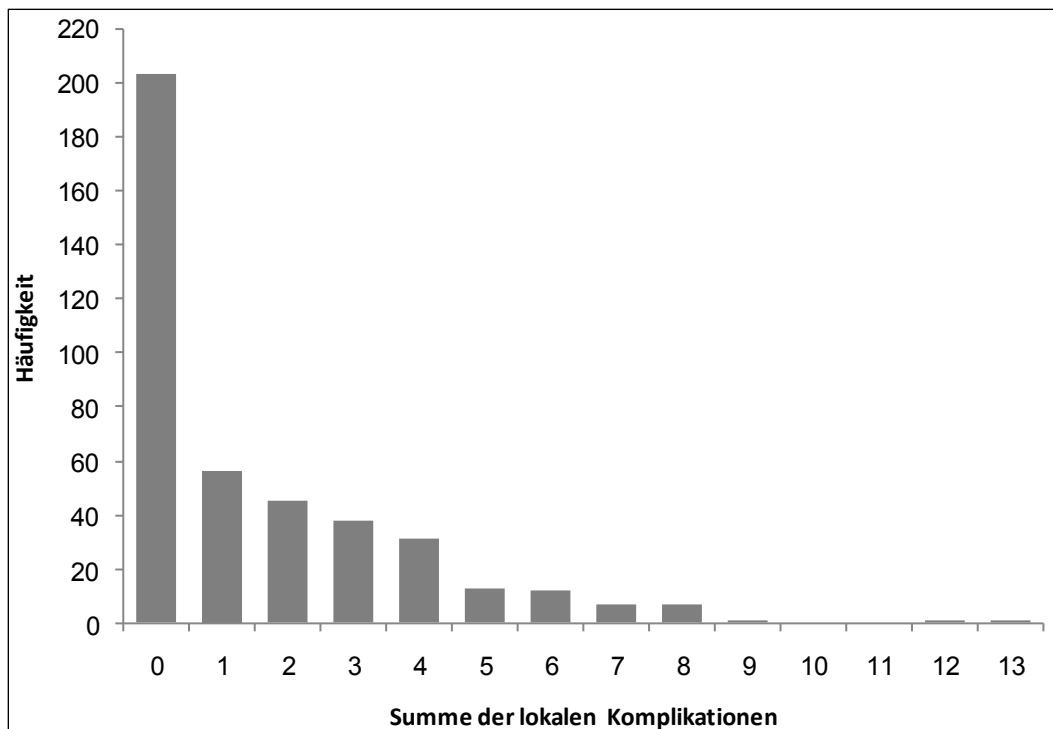
Der Mittelwert der Summe der lokalen Komplikationen liegt bei 1,59 Komplikationen pro Patient. Mit 48,9 % (203 Patienten) traten bei ca. der Hälfte der Patienten keine lokalen Komplikationen auf (Tabellen 18, 19).

	Häufigkeit	Prozente %
keine Komplikationen	203	48,9
lokale Komplikationen	212	51,1
Gesamt	415	100

**Tabelle 18:** Häufigkeit der lokalen Komplikationen

Anzahl der lokalen Komplikationen	Häufigkeit	Prozente %
0	203	48,9
1	56	13,5
2	45	10,8
3	38	9,2
4	31	7,5
5	13	3,1
6	12	2,9
7	7	1,7
8	7	1,7
9	1	0,2
10	0	0
11	0	0
12	1	0,2
13	1	0,2
Gesamt	415	100

**Tabelle 19:** Summe der lokalen Komplikationen/ Häufigkeitsdarstellung



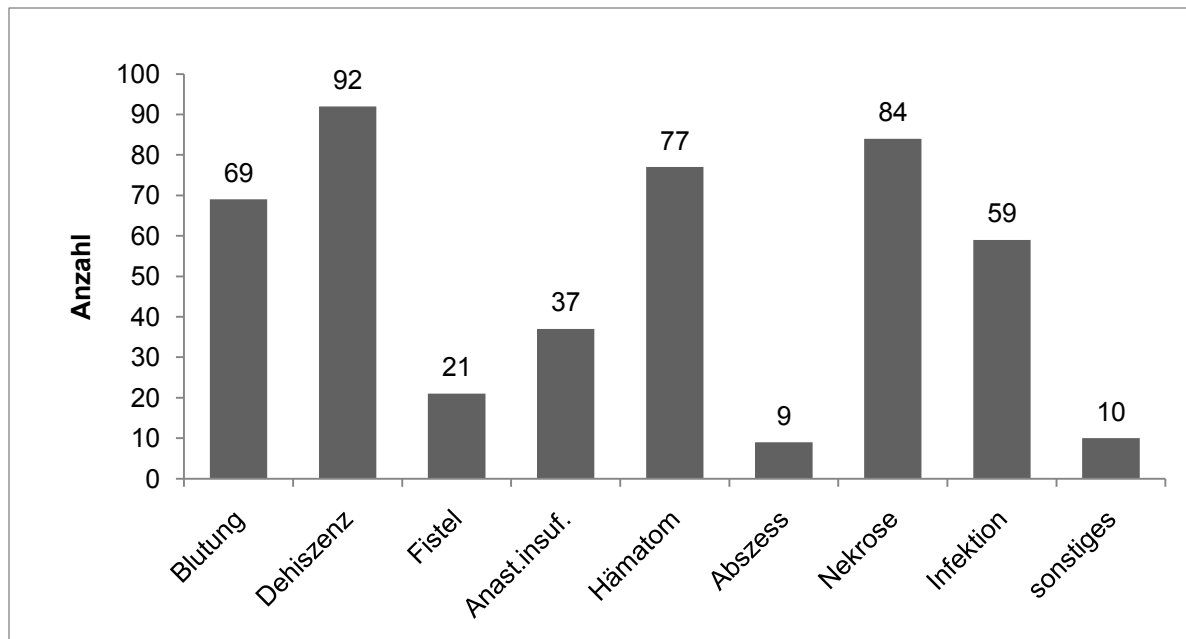
**Abbildung 7:** Darstellung der Summe der lokalen Komplikationen

In der Tabelle 20 sind die häufigsten lokalen Komplikationen, die postoperativ aufgetreten sind, dargestellt.

	Akzeptorseite (%)	Donorseite (%)
Dehiszenz	20	20
Hämatom	17	20
Nekrose	18	18
lokale Nachblutung	15	18
Infektion	13	12

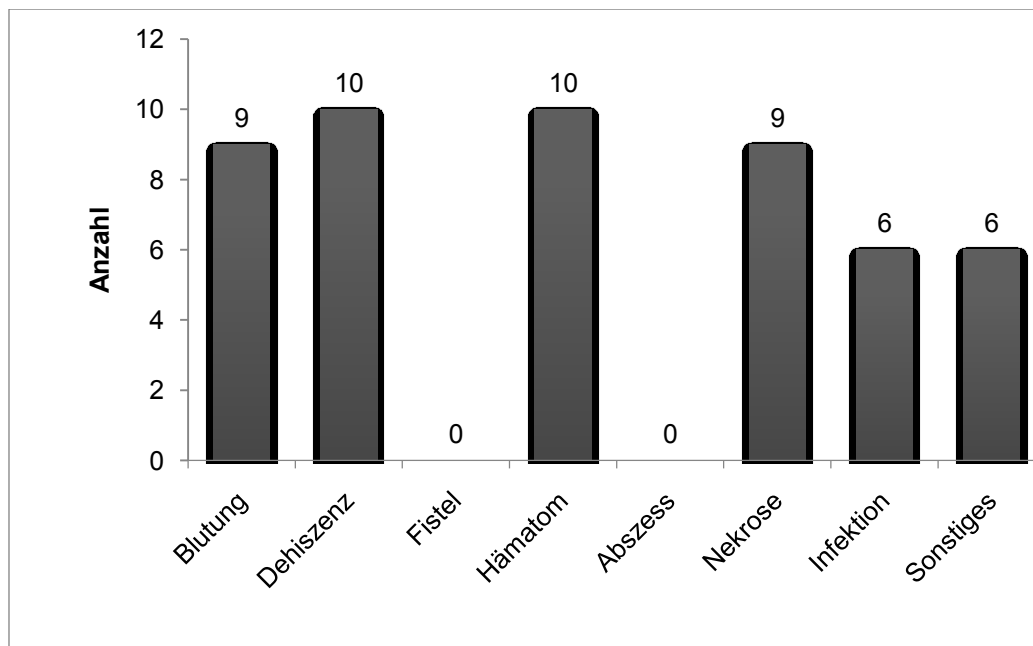
**Tabelle 20:** prozentuale Aufteilung der häufigsten lokalen Komplikationen

Diese werden in den folgenden Abbildungen für Akzeptor und Donorseite getrennt dargestellt (Abbildung 8 und 9).



**Abbildung 8:** Darstellung der Häufigkeit und Art der lokalen Komplikationen/Akzeptorseite

Anast. insuf.=Anastomoseninsuffizienz



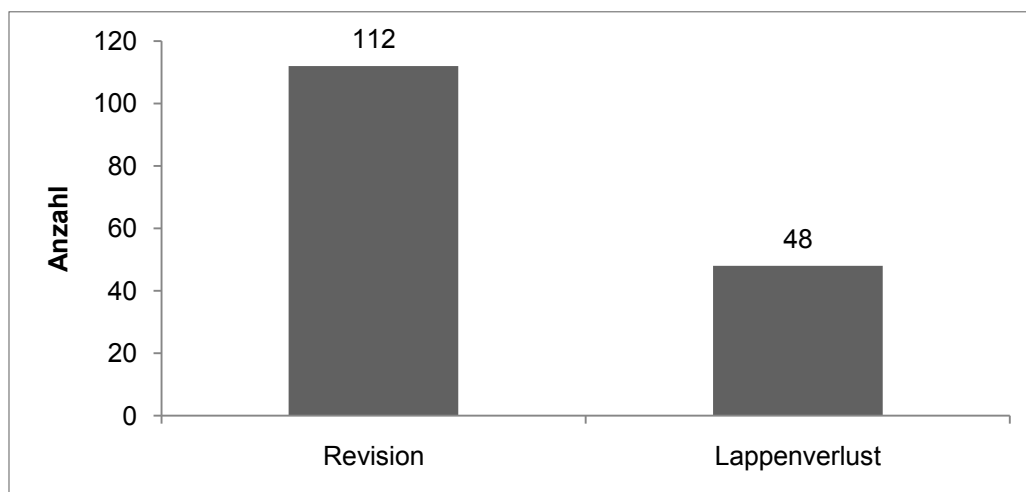
**Abbildung 9:** Darstellung der Häufigkeit und Art der lokalen Komplikationen / Donorseite

Weiterhin wurden die notwendigen operativen Revisionen, Lappenverluste und die nochmaligen Gewebetransplantationen sowie die jeweilige Rekonstruktionsart (z.B. mikrovaskuläres freies Scapula- oder Radialistransplantat, Pectoralis-major-Transplantat) notiert.



Von insgesamt 444 Patienten, die eine Rekonstruktion mittels mikrovaskulärer Transplantate bekommen hatten, zeigten 48 (11%) eine Abstoßungsreaktion. Dabei kam es bei 24 Patienten (5,4%) zum vollständigen Verlust und ebenso bei 24 Patienten (5,4%) zum teilweisen Verlust des Transplantates (Tabelle 21 und Abbildung11).

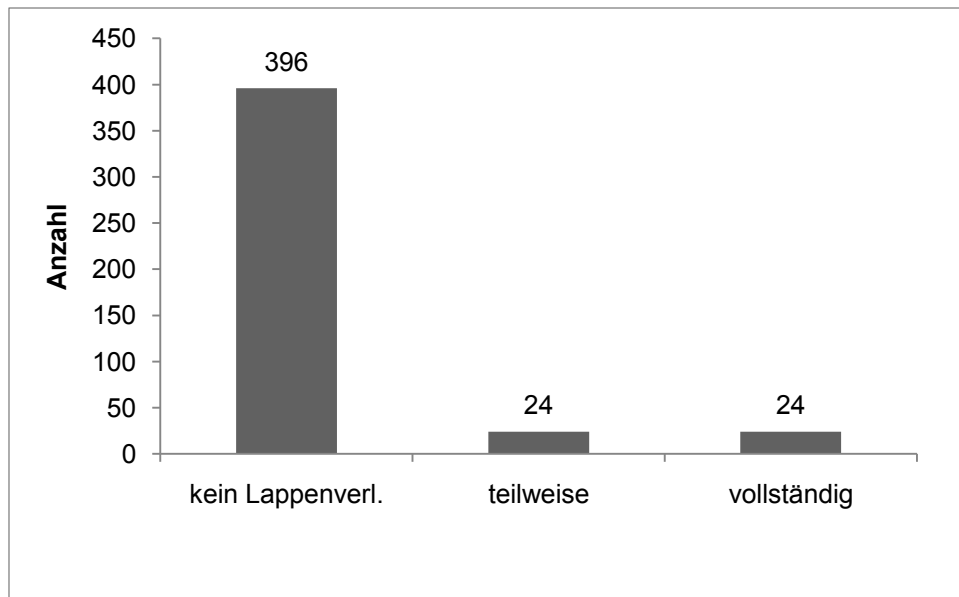
Außerdem wurden bei 112 Patienten (23,6%) aufgrund von postoperativen Komplikationen operative Revisionen durchgeführt (Abbildung10).



**Abbildung 10:** Darstellung der Häufigkeit der operativen Revisionen

	Häufigkeit	Prozente %
kein Lappenverl.	396	89,2
teilweise	24	5,4
vollständig	24	5,4
Gesamt	444	100

**Tabelle 21:** Lappenverlustrate



**Abbildung 11:** Anzahl der Lappenverluste grafisch dargestellt

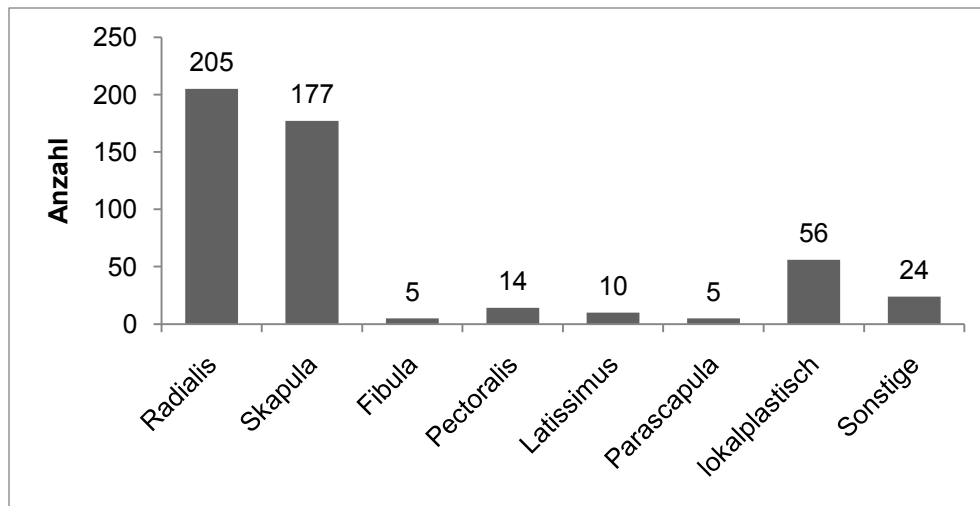
Nach resektiver Therapie des Tumors erfolgten primär plastisch-rekonstruktive Maßnahmen. Diese wurden mittels mikrovaskulärer und nicht mikrovaskulärer Transplantate sowie mit Hilfe der lokal-plastischen Deckung durchgeführt.

Die am häufigsten durchgeführte Rekonstruktion erfolgte mittels Radialislappen. Die Anzahl der Radialistransplantate erreicht 205 und beträgt 41 % aller Rekonstruktionen, die in dieser Arbeit dokumentiert wurden.

Die häufigste Rekonstruktion der osteomyokutanen Defekte erfolgte in 177 Fällen (36%) mittels Skapulatransplantat (s. Tabelle 22 und Abbildung12).

	Häufigkeit	Prozente %
Radialis	205	41%
Skapula	177	36%
Fibula	5	1%
Pectoralis	14	3%
Latissimus	10	2%
Parascapula	5	1%
lokalplast.	56	11%
sonstige	24	5%
Gesamt	496	100%

**Tabelle 22:** Übersicht der Arten der plastischen Rekonstruktion



**Abbildung 12:** grafische Darstellung der Arten der plastischen Rekonstruktion

### *Systemische Komplikationen*

Es wurden folgende systemische Komplikationen aufgenommen:

- Pneumonie
- Pleuraerguss
- respiratorische Insuffizienz
- Lymphostase
- AMI (akuter Myokardinfarkt)
- Apoplex
- Thrombose
- Sepsis
- Multiorganversagen
- Sonstige

Für die statistische Auswertung wurde auch hier die Summe der systemischen Komplikationen gebildet.

Der Großteil der Patienten, 355 (77%), zeigte keinerlei systemische Komplikationen. Von den 474 aufgenommenen Fällen verstarben 19 Patienten (4%) während des Klinikaufenthalts (Tabelle 23).

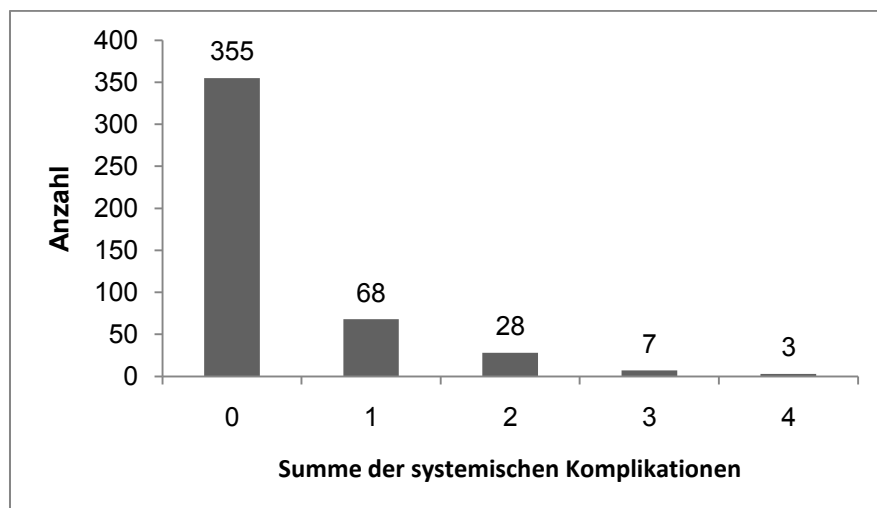
Zu der häufigsten systemischen Komplikation zählte die Pneumonie, die in 35 Fällen auftrat. Weitere systemische Komplikationen sind in den folgenden Tabellen 23, 24, 25 und den Abbildungen 13-14 dargestellt.

Anzahl der sys. Komplikationen	Häufigkeit	Prozente %
0	355	77
1	68	14,8
2	28	6,1
3	7	1,5
4	3	0,7
Gesamt	461	100

**Tabelle 23:** Häufigkeit der systemischen Komplikationen

	Häufigkeit	Prozente %
nicht verstorben	455	96
verstorben	19	4
Gesamt	474	100

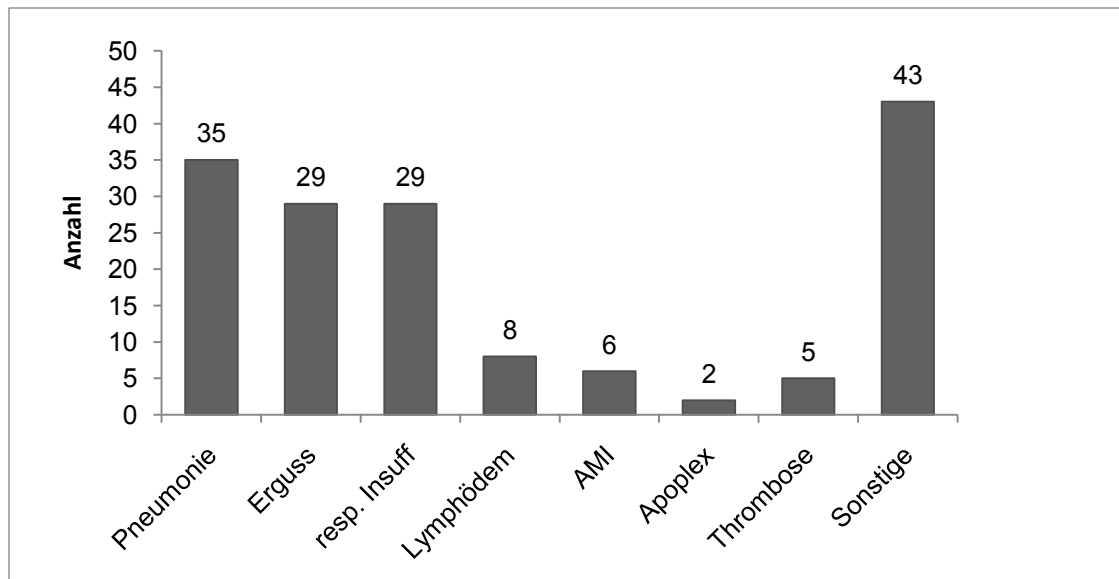
**Tabelle 24:** Anzahl der verstorbenen Patienten



**Abbildung 13:** grafische Darstellung der Häufigkeit der Summe der systemischen Komplikationen

	Pneumonie	Erguss	resp. Insuffizienz	Lymphödem	
Komplikationen	35 (22%)	29 (18%)	29 (18%)	8 (5%)	
	AMI	Apoplex	Thrombose	Sonstige	Gesamt
Komplikationen	6 (4%)	2 (1%)	5 (3%)	43 (27%)	157 (100%)

**Tabelle 25:** Auflistung der Arten der systemischen Komplikationen



**Abbildung 14:** grafische Darstellung der Arten der systemischen Komplikationen

## 4.2 Univariate Analyse

Die Einzelanalyse der Daten wurde durch ein verallgemeinertes lineares Modell mit Poissonverteilung durchgeführt. Dadurch wurden die signifikanten Werte bestimmt und die Faktoren, die Signifikanzen aufwiesen, wurden später in die multivariate Analyse eingeschlossen.

### 4.2.1 Univariate Analyse der lokalen Komplikationen

Statistisch signifikant in Bezug auf die **lokalen Komplikationen** in der Einzelanalyse stellten sich folgende Faktoren heraus:

#### *BMI*

Die Gruppe der übergewichtigen Patienten ( $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ) sowie auch die der untergewichtigen ( $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) zeigten in der Einzelanalyse einen signifikanten Einfluss auf die lokalen Komplikationen im postoperativen Heilungsverlauf in Bezug auf die Referenzgruppe der Normalgewichtigen. Besonders die Gruppe der übergewichtigen Patienten zeigte in der Einzelanalyse eine deutliche Signifikanz ( $p=0,019$ ). Somit kann man annehmen, dass die übergewichtigen Patienten eine bessere lokale Wundheilung bzw. eine um ca. 10,7% ( $EXP^{(Koeff.)} = 0,893$ ) geringere Neigung zu lokalen Komplikationen aufwiesen. Dieser Effekt wird anhand des  $EXP^{(Koeff.)} < 1$  gezeigt, der auf den positiven Effekt hindeutet.

Bei den untergewichtigen Patienten zeigte sich eine signifikante Neigung zu lokalen Komplikationen ( $p=0,047$ ) und ein 1,3-fach höheres Risiko für lokale Komplikationen (Tabelle 26).

BMI Klasse	EXP <sup>(Koeff.)</sup>	p
übergewichtig	0,893	0,019
untergewichtig	1,311	0,047
normalgewichtig		

**Tabelle 26:** BMI und lokale Komplikationen/ univariat

### *Karnofsky-Index*

Der Karnofsky-Index zeigte eine sehr hohe Signifikanz mit  $p<0,0001$  in der Einzelauswertung, die eine sehr hohe Korrelation des präoperativen Allgemeinzustandes des Patienten und seinem postoperativen lokalen Heilungsverlauf zeigt. Die Rate der lokalen Komplikationen sinkt mit steigendem Karnofsky-Index (Tabelle 27).

	EXP <sup>(Koeff.)</sup>	p
Karnofsky-Index	0,991	<0,0001

**Tabelle 27:** Karnofsky-Index und lokale Komplikationen/ univariat

### *operative Revisionen*

Auch durchgeführte Revisionen zeigen einen starken Einfluss ( $p<0,0001$ ). Hier steigt die Komplikationsrate ca. 1,5-fach mit jeder weiteren operativen Revision an (Tabelle 28).

Revisionen	EXP <sup>(Koeff.)</sup>	p
ja	1,465	<0,0001
nein		

**Tabelle 28:** operative Revision und lokale Komplikationen/ univariat

### *Diabetes mellitus Typ 2 und Typ 1*

Bei den an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Patienten zeigt sich ebenso ein hoher signifikanter Wert in Bezug auf die lokalen Komplikationen ( $p<0,0001$ ) (Tabelle 29).

Hier zeigen die in dieser Studie untersuchten Patienten mit Diabetes Typ 2 ein geringeres Risiko für die lokalen Komplikationen ( $EXP^{(Koeff.)} < 1$ ).

Diabetes mellitus	$EXP^{(Koeff.)}$	$p$
Typ 1	0,854	0,389
Typ 2	0,832	0,0001
kein Diabetes		

**Tabelle 29:** Diabetes mellitus und lokale Komplikationen/ univariat

Das Geschlecht, das Alter der Patienten, der Nikotin- und Alkoholkonsum, der präoperative Zahnstatus und die Dauer der Operation zeigen keinen signifikanten Einfluss auf den lokalen postoperativen Verlauf in dieser Studie mit  $p$ -Werten  $> 0,05$ .

#### 4.2.2 Univariate Analyse der systemischen Komplikationen

Im Gegensatz zu den lokalen Komplikationen zeigt der BMI in Bezug auf die systemischen Komplikationen keinen signifikanten Einfluss in der untersuchten Patientengruppe ( $p > 0,05$ ) (Tabelle 30).

BMI Klasse	$EXP^{(Koeff.)}$	$p$
übergewichtig	0,989	0,859
untergewichtig	0,992	0,943
normalgewichtig		

**Tabelle 30:** BMI und systemische Komplikationen/ univariat

Hingegen wurde ein hoch signifikanter Einfluss ( $p < 0,0001$ ) des Karnofsky-Index auf die **systemischen Komplikationen** festgestellt (Tabelle 31). Mit höherem Karnofsky-Index kommt es zur Verringerung der systemischen Komplikationen.

	$EXP^{(Koeff.)}$	$p$
Karnofsky-Index	0,985	$< 0,0001$

**Tabelle 31:** Karnofsky-Index und systemische Komplikationen/ univariat

#### Alter

Die Auswertung der systemischen Komplikationen in Bezug auf das Patientenalter ergab im Gegensatz zu den lokalen Komplikationen eine deutliche Assoziation

zwischen zunehmendem Alter und der erhöhten Neigung zu systemischen Komplikationen ( $p < 0,0001$ ) (Tabelle 32). Der Anstieg der Komplikationsrate beträgt ca. 1% pro Lebensjahr.

Alter bei der Operation	EXP <sup>(Koeff.)</sup>	p
Alter	1,014	<0,0001

**Tabelle 32:** Alter bei der Operation und systemische Komplikationen/ univariat

### *Nikotinkonsum*

Die Raucher zeigen im postoperativen Verlauf in der Einzelauswertung ebenso einen signifikanten Bezug ( $p = 0,020$ ) auf die entstandenen systemischen Komplikationen (Tabelle 33). Die Komplikationsrate sinkt bei der Rauchergruppe im Vergleich zu den Nichtrauchern.

Nikotinkonsum	EXP <sup>(Koeff.)</sup>	p
Raucher	0,868	0,020
Nichtraucher		

**Tabelle 33:** Nikotinkonsum und systemische Komplikationen/ univariat

### *Dauer der Operation*

Mit  $p = 0,047$  ist die Dauer der Operation noch im signifikanten Bereich und hat einen Einfluss auf die postoperativ auftretenden systemischen Komplikationen (Tabelle 34). Mit steigender Operationsdauer kommt es zu mehr systemischen Komplikationen.

	EXP <sup>(Koeff.)</sup>	p
Operationsdauer	1,001	0,047

**Tabelle 34:** Dauer der Operation und systemische Komplikationen/ univariat

### *Revision*

Operative Revisionen zeigen einen hohen signifikanten Einfluss auf die systemischen Komplikationen ( $p = 0,002$ ) (Tabelle 35). Mit jeder Revision steigt das Risiko ca. 1,3-fach an, eine systemische Komplikation zu entwickeln.



Revision	EXP <sup>(Koeff.)</sup>	p
ja	1,276	0,002
nein		

**Tabelle 35:** operative Revision und systemische Komplikationen/ univariat

### 4.3 Multivariate Analyse

Die multivariate Statistik befasst sich mit Fragestellungen, in denen mehrere Variablen (Faktoren) gemeinsam und gleichbedeutend betrachtet werden sollen. Faktoren, die bei der univariaten Analyse Signifikanzen aufwiesen, wurden im nächsten Schritt multivariat analysiert.

#### 4.3.1 Multivariate Analyse der lokalen Komplikationen

In die multivariate Analyse der lokalen Komplikationen wurden insgesamt 353 Fälle (63,6%) eingeschlossen (Tabelle 36). Diese Fälle konnten alle Voraussetzungen bzw. das Vorhandensein der Daten erfüllen.

Der Karnofsky-Index, der Body-Mass-Index, ein vorhandener Diabetes mellitus Typ 2 und die durchgeführten operativen Revisionen zeigten univariat Signifikanzen. Diese Faktoren wurden in die multivariate Analyse einbezogen.

Durch die Zusammenführung aller in der Einzelanalyse signifikanten Variablen zeigten sich in der multivariaten Analyse (Tabelle 37) nur noch die operativen Revisionen ( $p < 0,0001$ ) und das Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ 2 ( $p = 0,047$ ) als statistisch signifikant. Der präoperative BMI wies keinen signifikanten Zusammenhang in der multivariaten Analyse auf, sodass dieser nicht als unabhängiger Einflussfaktor für die lokalen Komplikationen zu werten ist.

	N	Prozent %
Eingeschlossen	353	63,6%
Ausgeschlossen	202	36,4%

**Tabelle 36:** Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Faktor	Koeffizient	p
Revisionen	30,447	<0,0001
BMI >25	0,874	0,387
BMI<18,5	0,746	0,145
Diabetes mellitus Typ2	0,680	0,047
Karnofsky	0,989	0,340

**Tabelle 37:** lokale Komplikationen/ multivariat

#### 4.3.2 Multivariate Analyse der systemischen Komplikationen

Für die systemischen Komplikationen erfolgte die statistische Analyse ebenfalls multivariat, wobei 380 Fälle (68,5%) einbezogen wurden (Tabelle 38).

Das Alter der Patienten, der Karnofsky-Index, der Nikotinkonsum, der Zahnstatus, die Dauer der Operation, ein vorhandener Diabetes mellitus Typ 2 und die durchgeführten operativen Revisionen zeigten univariat Signifikanzen. Der Body-Mass-Index zeigte zwar keine Signifikanz, da aber der Fokus der Studie auf dem BMI liegt, wurden dennoch auch die BMI-Klassen in die multivariate statistische Analyse eingeschlossen.

Die statistische multivariate Analyse der obengenannten Faktoren auf die systemischen Komplikationen (Tabelle 39) zeigten Signifikanzen bei den operativen Revisionen, dem Karnofsky-Index, dem Alter der Patienten und der Dauer der Operation.

Mit steigendem Alter der Patienten und/ oder niedrigerem Karnofsky-Index ( $p<0.0001$ ) erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, häufiger systemische Komplikationen zu entwickeln. Der Anstieg der Komplikationsrate beträgt ca. 1% pro Lebensjahr.

Ebenso steigert die Erhöhung der Operationsdauer das Auftreten von systemischen Komplikationen bzw. führt zu einer Zunahme der Anzahl der Komplikationen ( $p<0,0001$ ).

Die operativen Revisionen zeigen auch in der multivariaten Analyse die Signifikanz. Somit steigt das Risiko ca. 1,2-fach für systemische Komplikationen ( $p=0,032$ ).

Ein unsanierter Zustand des Gebisses erhöht ebenso das Risiko der systemischen Komplikationen um das 1,1-fache ( $p=0,018$ ).

	<b>N</b>	<b>Prozent %</b>
Eingeschlossen	380	68,50%
Ausgeschlossen	175	31,50%
Gesamtergebnis	555	100,00%

**Tabelle 38:** Zusammenfassung der Fallverarbeitung

<b>Faktor</b>	<b>Koeffizient</b>	<b>p</b>
operative Revision	1,170	0,032
BMI >25	0,929	0,165
BMI<18,5	1,009	0,858
Karnofsky-Index	0,989	<0,0001
Alter	1,012	<0,0001
Nikotinabusus	0,871	0,230
Zahnstatus(desolat)	1,129	0,018
Dauer der OP	1,001	<0,0001

**Tabelle 39:** systemische Komplikationen und signifikante Einzelanalysefaktoren/ multivariat

#### 4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Univariat getestet zeigten untergewichtige Patienten signifikant mehr lokale postoperative Komplikationen, wohingegen die übergewichtigen Patienten signifikant weniger lokale Wundheilungsstörungen aufwiesen.

Ein Einfluss des präoperativen BMI auf systemische Komplikationen konnte statistisch nicht festgestellt werden.

Die multivariate Analyse, die weitere Variablen einschloss, zeigte, dass kein signifikanter Einfluss des präoperativen BMI auf die lokalen Komplikationen besteht.

Der präoperative Body-Mass-Index kann als Einflussfaktor bei der Prognose der postoperativen lokalen Komplikationen nach Resektion des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle betrachtet werden. Dieser muss allerdings als abhängiger Faktor von weiteren präoperativen Einflussfaktoren angesehen werden.

## 5 Diskussion

Die vorliegende retrospektive Arbeit diskutiert den möglichen Zusammenhang zwischen dem präoperativen BMI der Patienten und den lokalen und/ oder systemischen postoperativen Komplikationen nach chirurgischer Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms.

Eine direkt vergleichbare Studie lag zum Zeitpunkt der Datenerfassung und Auswertung nicht vor.

### 5.1 Der präoperative BMI in Bezug auf weitere Risikofaktoren für die systemischen und lokalen Komplikationen

#### 5.1.1 *Geschlecht und BMI*

Die Auswertung zeigte, dass der größte Teil des Patientenkollektivs männlich (74%) war. Dennoch gab es keinen signifikanten Einfluss ( $p>0,05$ ) auf die postoperativen lokalen und systemischen Komplikationen im Bezug auf das Geschlecht. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass das Geschlecht der Patienten in dieser Studie keinen Einfluss auf die postoperativen systemischen und lokalen Komplikationen hatte. Männliche als auch weibliche Patienten zeigten den gleichen postoperativen Verlauf, sowie eine ähnliche geschlechtliche Verteilung im Bezug auf den BMI.

Es lag eine nicht signifikant unterschiedliche ( $p>0,05$ ) prozentuale Aufteilung der Geschlechter in der Gruppe der über- sowie untergewichtigen Patienten vor.

#### 5.1.2 *Alter und BMI*

Übergewichtige Patienten mit einem BMI  $> 25 \text{ kg/m}^2$  waren signifikant älter als die Gruppe der normal oder untergewichtigen Patienten. Das kann einen Einfluss auf die postoperativ auftretenden Komplikationen haben. Die Auswirkungen des Alters, hinsichtlich der systemischen Komplikationen, zeigte sich in der multivariaten Analyse hoch signifikant ( $p<0,0001$ ) und bestätigt somit den aktuellen Stand der Literatur (Diaz und Lopez 2015, Eckardt und Fokas 2003, Eckardt et al. 2007). Bei den lokalen Komplikationen hingegen konnte dieser Einfluss nicht mehr bestätigt werden.

Somit hätte daraus abgeleitet werden können, dass die Gruppe der hier untersuchten übergewichtigen Patienten aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters mehr postoperativ systemische Komplikationen haben könnten. Dies kann in der multivariaten Analyse der Gruppe der Übergewichtigen in Bezug auf die systemische Komplikationen nicht bestätigt werden ( $p=0,165$ ).

Der Median des Alters der Patienten bei der Operation betrug 60 Jahre. Die Einzelanalyse hinsichtlich des Zusammenhangs vom Alter der Patienten und den postoperativen Komplikationen ergab einen hoch signifikanten Einfluss auf die systemischen Komplikationen ( $p<0,0001$ ). In der multivariaten Analyse wurde dieses Ergebnis erneut bestätigt ( $p<0,0001$ ). Das heißt, dass mit zunehmendem Lebensalter der Patienten die Wahrscheinlichkeit der systemischen Komplikationen im postoperativen Verlauf steigt. Der Anstieg der Komplikationsrate beträgt ca. 1% pro Jahr. Der Einfluss des Alters auf die lokalen Komplikationen konnte in dieser Arbeit nicht festgestellt werden.

Mehrere Studien zeigten, dass das steigende Alter einen Einfluss auf die lokalen und systemischen Komplikationen und die Erhöhung der Rate der Komplikationen haben kann (Eckardt et al. 2007, Eckardt und Fokas 2003, Howard et al. 2005). Eine Untersuchung von Diaz et al. zeigte, dass akute und chronische Wundverhältnisse in der progressiv alternden Gesellschaft häufiger vorkommen. Diese können zu nachfolgenden schweren Infektionen (z.B. Sepsis) führen (Diaz und Lopez 2015). Im Gegensatz zur Studie von Diaz und Lopez zeigte die retrospektive Studie von Weaver et. al, dass zwischen den Gruppen der älteren Patienten über 70 Jahre und der unter 70-jährigen kein Unterschied im postoperativen Heilungsverlauf auftrat. Diese Untersuchung von 2014 lässt sich sowohl von der Datenlage als auch von dem methodischen Analyseverfahren gut mit der hier vorliegenden Arbeit vergleichen, denn es wurden ebenfalls retrospektiv die postoperativen Komplikationen nach freien ostemyokutanen Transplantaten erfasst. Hinsichtlich der Analyse der systemischen Komplikationen kommen die vorliegende Studie und die Studie von Weaver et. al zum gleichen Ergebnis.

### 5.1.3 *Nikotin bzw. Alkoholkonsum und BMI*

Laut Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert-Koch-Institut "Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet", die auf der Recherche der aktuellen Studienlage basiert, können mehrere Risikofaktoren, die das Auftreten einer postoperativen Wundinfektion begünstigen, betrachtet werden. So kann das Rauchen zu einer verzögerten primären Wundheilung und einer Erhöhung der Wundinfektionsrate führen. Um diese zu vermeiden, sollte der Patient das Rauchen mindestens 30 Tage vor dem operativen Eingriff einstellen (Geffer et al. 2001). Eine weitere Studie nutzt im Serum vorhandenes Cotinin (Abbauprodukt des Nicotins bei Rauchern) als Marker für mögliche postoperative Komplikationen nach chirurgischer Rekonstruktionstherapie im Kopf-Hals-Bereich. Besonders die Patienten mit der Cotininkonzentration von mehr als 50 mg/ml im Blutserum zeigten in der Studie von Marin et al. ein sehr hohes Risiko für die lokalen Komplikationen (Marin et al. 2008).

Der vorliegenden Studie lagen lediglich anamnestische Angaben zum Nikotinkonsum vor. In der Dokumentation wurde nicht über den möglichen präoperativen Verzicht der Patienten auf den Nikotinkonsum berichtet. Somit wurden alle Patienten, die das Rauchen anamnestisch angegeben hatten, zur Gruppe der Raucher zusammengefasst.

In der vorliegenden Studie zeigte sich der Nikotinkonsum, im Gegensatz zu den Erwartungen, in Bezug auf die postoperativen Komplikationen als nicht signifikant.

Die Auswertung des Nikotinkonsums zeigte, dass die Gruppe der übergewichtigen Patienten eher Nichtraucher waren. Dies wird auch in der Studie von Moyes et. al dargestellt. Diese Studie aus dem Jahr 2013 untersuchte retrospektiv 1633 Patienten, die an malignen Kopf-Hals-Tumoren erkrankt waren.

Wie schon oben erwähnt, zeigten einige Studien eine deutliche Korrelation zwischen Nikotinkonsum und erhöhter Wahrscheinlichkeit bzw. Neigung zu lokalen postoperativen Komplikationen (Geffer et al. 2001, Marin et al. 2008). Da die Gruppe der übergewichtigen Patienten eher Nichtraucher sind, wäre für diese Patientengruppe diesbezüglich mit weniger lokalen Komplikationen zu rechnen. Die Einzelauswertung der vorliegenden Studie zeigt, dass die Gruppe der übergewichtigen Patienten (eher Nichtraucher) mit weniger lokalen Komplikationen auffällt. Zudem lassen sich dieser Gruppe signifikant weniger Patienten zuordnen,

welche Alkohol konsumieren. Hier könnte ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Nichtkonsum und dem positiven Effekt auf die lokalen Verhältnisse im postoperativen Heilungsverlauf bestehen.

Eine weitere deutsche Übersichtsstudie von Sander et al. erfasst mehrere systemische Komplikationen bei Patienten mit Alkoholabusus. Die erhöhte Morbidität wie Mortalität und die damit verbundene eingeschränkte Prognose alkoholkranker Patienten in der operativen Medizin hat ihre Gründe in einer 2- bis 5-fach erhöhten Rate an schwerwiegenden Komplikationen. Im Laufe der Studie wird gezeigt, dass die Schädigung des Immunsystems, die durch Alkoholabusus entstand, 3- bis 4-mal häufiger zu infektiösen systemischen Komplikationen wie Pneumonien, Wund- und Harnwegsinfektionen führte (Sander et al. 2006). Die Diagnosestellung der Studie von Sander et al. beruhte auf der Anamnese, einer körperlichen Untersuchung und alkoholspezifischen Fragebögen sowie Biomarkern für erhöhten Alkoholkonsum.

Die hier vorliegende Studie konnte den Zusammenhang des Alkoholkonsums und der postoperativen Komplikationen nicht bestätigen, wofür vielfältige Gründe denkbar sind. Die Erfassung des Alkoholkonsums in der vorliegenden Studie beschränkte sich auf die „ja“ / „nein“ Angaben des Patienten zum Alkoholkonsum. Dies kann keine genaue Aussage über den Alkoholabusus liefern. Nach Definition der WHO wird eine Grenze von mehr als 20 g/Tag für Frauen bzw. mehr als 30 g/Tag für Männer als riskanter Alkoholkonsum angenommen. Unter anderem könnten es auch die subjektiven, anamnestisch erfassten, ungenauen Angaben der Patienten gewesen sein. Außerdem wurde in der vorliegenden Studie eine spezifische Patientengruppe mit oralem Plattenepithelkarzinom untersucht.

## **5.2 BMI als Risikofaktor für die systemischen und lokalen Komplikationen**

Der Einfluss des Ernährungszustands auf die lokalen Komplikationen konnte in der univariaten Analyse signifikant mit  $p=0,019$  und für die Gruppe der Übergewichtigen und mit  $p=0,047$  für die Gruppe der Untergewichtigen festgestellt werden. Die Effekte sind unterschiedlich. So zeigt die Gruppe der übergewichtigen Patienten einen positiven Einfluss auf die lokalen Komplikationen und die Gruppe der Untergewichtigen im Gegensatz dazu einen negativen Einfluss. Die Einzelanalyse zeigt, dass die untergewichtigen Patienten ein 1,3-fach höheres Risiko für lokale Komplikationen haben als die Gruppe der normalgewichtigen Patienten. Dagegen

sinkt das Risiko des Auftretens lokaler Komplikationen um ca. 10,7 %, bei übergewichtigen Patienten. Jedoch werden diese Effekte nur in der Einzelanalyse sichtbar. Die multivariate Analyse zeigt diese Effekte nicht mehr und stellt somit den präoperativen BMI als von anderen Faktoren abhängige Variable heraus.

Die aktuelle Studienlage beschreibt einen Zusammenhang der Malnutrition und der Neigung zu lokalen Komplikationen. Eine Studie der Universität Innsbruck prüfte die Indikation zur Ernährungstherapie vor bzw. während der Radiochemotherapie und evaluierte die tatsächlich durchgeführten Maßnahmen zur Ernährungstherapie und zeigte, dass die Malnutrition zu häufigeren lokalen Komplikationen im postoperativen Verlauf führte (Galvan et al. 2000). Die Ergebnisse von Galvan et al. bestätigen die vorliegende Einzelanalyse der Gruppe der Untergewichtigen und des negativen Effekts auf die lokalen Komplikationen. Das bestätigt auch eine Studie von Malone et al., die zeigte, dass Untergewicht (definiert als signifikanter Gewichtsverlust sechs Monate vor der Operation) als signifikanter präoperativer Risikofaktor für chirurgische Infektionen im postoperativen Verlauf angesehen werden kann (Malone et al. 2002). In Bezug auf andere Autoren wäre es also zu erwarten, dass die Gruppe der untergewichtigen Patienten einen schlechteren, postoperativen Heilungsverlauf aufweisen würde. In der Einzelanalyse kann diese Erwartung wie schon oben erwähnt tatsächlich bestätigt werden.

Entgegen diesem Ergebnis zeigt die multivariate Analyse, unter Betrachtung weiterer Faktoren, dass untergewichtige Patienten keinen signifikanten Unterschied zu den normalgewichtigen hinsichtlich der lokalen Komplikationen aufweisen. Dies kann darauf hinweisen, dass das Über- oder Untergewicht nicht als unabhängige präoperative Risikofaktoren betrachtet werden können.

Auch das Übergewicht wird in der Literatur oft als Risikofaktor für den postoperativen Verlauf nach chirurgischer Intervention betrachtet (Oldhafer et al. 2007). Studien, in der postoperative Komplikationen von Polytraumapatienten in Abhängigkeit zum BMI untersucht wurden, zeigten, dass übergewichtige Patienten häufiger systemische Komplikationen wie multiples Organversagen und höhere Sterberate aufwiesen (Andruszkow et al. 2013, Mica et al. 2012, Oldhafer et al. 2007).

In der vorliegenden Arbeit hingegen zeigte die Analyse schon in der univariaten Statistik keinen signifikanten Einfluss des Übergewichts in Bezug auf die systemischen Komplikationen. Dieses wurde auch in der multivariaten Analyse



nochmals bestätigt ( $p=0,165$  für  $\text{BMI}>25\text{kg/m}^2$ ). Es konnte kein Zusammenhang zwischen Übergewicht und systemischen Komplikationen festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung dessen kann in der pro Studie unterschiedlichen Einteilung der BMI Gruppen liegen.

### **5.3 Weitere mögliche Risikofaktoren für die systemischen und lokalen Komplikationen**

#### *5.3.1 Komorbiditäten der Patienten/ Karnofsky-Index*

Hilfestellung bei der Beurteilung des Allgemeinzustandes des Patienten und seiner Kooperationsfähigkeit bietet der von Karnofsky erstellte Index, der in der Tumorchirurgie für die Abschätzung des postoperativen Verlaufs angewendet wird. Aus diesem Grund wurde der Karnofsky Index in diese Studie aufgenommen und als möglicher Risikofaktor betrachtet. Dieser Aktivitätsindex nach Karnofsky wurde zur Beurteilung des Allgemeinbefindens von Patienten unter Chemotherapie konzipiert und gibt die aktuelle Leistungsfähigkeit des Patienten als Prozentsatz seiner normalen Aktivität und Arbeit an. Unter anderem wird die Pflegebedürftigkeit berücksichtigt (Karnofsky DA und JH 1949).

Die Auswertung des Karnofsky Index in Bezug auf die postoperativen Komplikationen ergab in der univariaten und multivariaten Analyse der systemischen Komplikationen einen hoch signifikanten Wert ( $p<0,0001$ ). Die Untersuchung der lokalen Komplikationen ergab in der univariaten Analyse ebenso eine hohe Signifikanz ( $p<0,0001$ ), die allerdings multivariat nicht mehr bestätigt werden konnte ( $p=0,340$ ). Ein niedriger Karnofsky Index führt zu einer Erhöhung der möglichen systemischen Komplikationen. Demzufolge zieht ein Anstieg des Karnofsky Index die Verringerung der Komplikationsrate nach sich. Da der Index ein „Spiegel“ des Allgemeinzustands des Patienten ist, bestätigt das Ergebnis die Erwartungen hinsichtlich der systemischen Komplikationen.

Der Zusammenhang von lokalen bzw. systemischen Komplikationen und den Komorbiditäten der Patienten wurde mehrfach klinisch und retrospektiv untersucht und bewiesen (Korol et al. 2013, Eckel et al. 2002, Stein et al. 2000, Eckardt et al. 2007, Howard et al. 2005). Die Studie von Korol et al. hat eine breite zehnjährige Übersicht der veröffentlichten Literatur (von 2002 bis 2012) über die Risikofaktoren,

die am häufigsten mit postoperativen Wundinfektionen assoziiert waren, zusammengestellt. Unter anderem wurde der Allgemeinzustand der Patienten als Risikofaktor für die postoperativ aufgetretenen Wundinfektionen eingestuft (Korol et al. 2013). Eckel et al. untersuchten die Daten von 775 Patienten, die in der Hals-Nasen-Ohren Universitätsklinik Köln operiert wurden. Die Ergebnisse der Studie stellten eine hohe Korrelation zwischen systemischen Komplikationen und dem schlechten Allgemeinzustand der Patienten dar (Eckel et al. 2002). Eine weitere Untersuchung der Universität Bonn kam zu einem ähnlichen Ergebnis. In dieser von Stein et al. durchgeführten retrospektiven Studie wurden die Daten von 203 Patienten, die sich zur primären kurativ-chirurgischen Therapie von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich befanden, erfasst. In dieser Studie erfolgte unter anderem eine Einstufung von Begleiterkrankungen. Es wurde gezeigt, dass die begleitenden, meist internistischen Erkrankungen bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich nach chirurgischer Therapie einen signifikanten Einfluss auf den Heilungsverlauf, die Rezidivrate und auf die Überlebensdauer hatten (Stein et al. 2000). Die Erkenntnisse von Stein et al. sind vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

### 5.3.2 *Diabetes mellitus*

Während Diabetes mellitus Typ I eine Autoimmunerkrankung darstellt, handelt sich bei Diabetes mellitus Typ II um eine Stoffwechselerkrankung. Patienten, die an Diabetes mellitus Typ I leiden, sind deutlich seltener in der Oral- bzw. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie anzutreffen. In der vorliegenden Studie war die Anzahl der Patienten, die an Diabetes Typ I erkrankten, sehr gering (n=2). Dagegen wiesen deutlich mehr Patienten eine Erkrankung an Diabetes mellitus Typ II auf (n=63). Allerdings war die größte Gruppe der Patienten nicht an Diabetes mellitus erkrankt.

Diabetes mellitus und die Wundheilung wurden schon oft in der Literatur diskutiert (Schäffer und Becker 1999, Andreassen und Oxlund 1986, Robbins et al. 1990, Mäkelä et al. 1995, Nahabedian et al. 2004). Bei der Wundheilung unter diabetischen Stoffwechselbedingungen kommt es zu einer gestörten Heilung primär und sekundär heilender Wunden. Die Ursachen dafür sind eine verminderte Bildung des Granulationsgewebes sowie eine reduzierte mechanische Festigkeit von

Inzisionswunden. Durch frühzeitige Insulingaben können die Störungen teilweise oder ganz wieder ausgeglichen werden (Andreassen und Oxlund 1986).

Die Ergebnisse der Einzelanalyse ( $p < 0,0001$ ) sowie der multivariaten Analyse ( $p = 0,047$ ) dieser vorliegenden retrospektiven Studie zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ II und lokalen Komplikationen. Im Gegensatz zu den Erwartungen zeigt dieser Zusammenhang einen positiven Einfluss auf die lokalen Komplikationen, d.h. die Patienten, die an Diabetes mellitus Typ II erkrankt sind, zeigten knapp signifikant ( $p = 0,047$ ) weniger lokale Komplikationen. Auch in der Literatur sind die Ergebnisse klinischer Studien zur Bedeutung des Diabetes mellitus als Risikofaktor einer Wundheilungsstörung bei primär heilenden Wunden sehr widersprüchlich. Einige Studien beschreiben keinen Zusammenhang (Mäkelä et al. 1995), andere Untersuchungen sehen das Vorhandensein eines Diabetes mellitus in der univariaten Analyse als Risikofaktor für vermehrte Wundkomplikationen (Wengrovitz et al. 1990, Hachenberg et al. 2010). In einer Arbeit von 2004 wurde der Einfluss eines bestehenden Diabetes mellitus auf die Erfolgsrate bei mikrochirurgischen Brustrekonstruktionen untersucht. Dazu wurden die Ergebnisse von 198 Lappentransplantationen bezüglich der Häufigkeit postoperativer Anastomoseninsuffizienzen untersucht. In dieser Studie konnten keine signifikanten Unterschiede bei Diabetikern und Nichtdiabetikern festgestellt werden (Nahabedian et al. 2004).

Die Erklärung der vorliegenden Ergebnisse und des positiven Effekts bei lokalen postoperativen Komplikationen könnte an der guten medikamentösen präoperativen Einstellung der Patienten liegen. Dies ist in dieser Studie nicht näher untersucht worden.

Ein Zusammenhang von dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ 2 bzw. Typ 1 und systemischen Komplikationen konnte schon in der Einzelanalyse nicht nachgewiesen werden. Daraus erschließt sich, dass in der vorliegenden Arbeit weder ein positiver noch negativer Einfluss von Diabetes mellitus auf die systemischen Komplikationen festgestellt werden konnte.

### 5.3.3 Operationsdauer

In dieser Untersuchung konnte kein Zusammenhang zwischen der Dauer der Operation und den lokalen Komplikationen im postoperativen Verlauf festgestellt werden. Die Operationsdauer zeigt aber einen hoch signifikanten Einfluss ( $p < 0,0001$ ) auf die postoperativen systemischen Komplikationen. Mit jeder OP-Stunde erhöhte sich die Komplikationsrate. Die Dauer der Operation wird oft als Risikofaktor für die postoperativen Komplikationen betrachtet (Hachenberg et al. 2010, Oldhafer et al. 2007, Eckardt und Fokas 2003). In der Studie von Hachenberg 2010 wird gezeigt, dass das Risiko für die Wundinfektionen um das 1,5-fache für jede weitere Operationsstunde steigt.

### 5.3.4 Operative Revisionen

Die Durchführung eines nochmaligen chirurgischen Eingriffs (operative Revision) erfolgte am häufigsten aufgrund von Insuffizienzen der arteriellen und venösen Anastomosen bzw. aufgrund von Infektionen. Diese wurden im Verlauf der postoperativen Heilungsphase festgestellt und dokumentiert. Die Durchführung einer chirurgischen Revision bedeutet eine nochmalige chirurgische Intervention. Hier wurde eine sehr hohe Signifikanz von operativen Revisionen ( $p < 0,0001$ ) hinsichtlich der lokalen Komplikationen gezeigt, wobei an dieser Stelle zu beachten ist, dass mindestens eine Komplikation zu dem Zeitpunkt schon vorliegt, welche die Indikation für den operativen Eingriff darstellt.

Der Zusammenhang von operativer Revision und systemischen Komplikationen zeigte in der uni- und multivariaten Analyse hoch signifikante Werte von  $p = 0,002$  und  $p = 0,032$ . Des Weiteren steigt das Risiko zur Ausbildung von systemischen Komplikationen 1,2-fach bei jeder weiteren operativen Revision an.

### 5.3.5 Orale Zahngesundheit

In der Literatur wird in letzter Zeit eine mögliche Beteiligung oraler Erkrankungen an der Pathogenese mehrerer wichtiger systemischer Erkrankungen diskutiert (Sato et al. 2011, Beck und Offenbacher 2000). Zu den möglicherweise vom oralen Gesundheitszustand beeinflussten Krankheiten gehören verschiedene Pulmonalerkrankungen wie die Pneumonie und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Yoneyama et al. 2002, Scannapieco 2000).

Die Pflege des Mundraumes und der Zustand des Gebisses der Patienten stehen im direkten Zusammenhang. Die orale Gesundheit des Patienten wurde in dieser Studie anamnestisch in der Patientendokumentation erfasst oder ließ sich anhand der Röntgendiagnostik feststellen. Ein desolater Zustand der Zähne deutet auf eine hohe Keimbesiedlung in der Mundhöhle hin. Diese hohe meist bakterielle Besiedlung kann die lokale Wundheilung erschweren bzw. zur Infektion der Wunde führen. Aber nicht nur lokal spielt dies eine Rolle. Es gibt ebenfalls Studien, die eine systemische Auswirkung nachweisen (Scannapieco 2000, Yoneyama et al. 2002). So werden die Bakterien aus dem Mund-Rachen-Darmtrakt mit dem Auftreten einer Aspirationspneumonie in Verbindung gebracht. In Japan konnte nachgewiesen werden, dass bei wöchentlicher professioneller Mundhygiene bei Senioren, die in einem Pflegeheim wohnen, weniger Lungenentzündungen auftreten (Yoneyama et al. 2002).

Die Altersgrenzen zeigten, dass in der vorliegenden Arbeit ein großer Anteil der älteren Patienten aufgenommen wurde. Laut der Ergebnisse liegt das mediane Alter bei 60 Jahren, wobei die Gruppe der Patienten zwischen 60 und 100 Jahre 248 Patienten beträgt und damit bei über 52 % der Stichprobe liegt. Patienten in dieser Stichprobe sind im Alter von über 70 Jahren. Für die ältere Bevölkerung stellt vor allem die Pneumonie im postoperativen Verlauf eine große Bedrohung dar. Die häufigsten Infektionen im Alter sind die Harnwegsinfektionen, gefolgt von respiratorischen Infekten und Haut-, Weichteil- und Wundinfektionen. Besonders die Pneumonie zählt im Alter zu den lebensbedrohlichen Infekten (Albert et al. 2000).

Die Auswertung der vorliegenden Daten ergab, dass tatsächlich ein Zusammenhang zwischen systemischen Komplikationen und dem Zahnstatus besteht. Die multivariate Analyse zeigt einen signifikanten Wert von  $p=0,018$ . Ein desolates Gebiss erhöht somit das Risiko für die Ausbildung von systemischen postoperativen Komplikationen. Ein Zusammenhang von lokalen Komplikationen und der Zahngesundheit der Patienten konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden.

Eine andere klinische Studie zeigte den Zusammenhang von verbesserter Mundhygiene zur Verminderung der postoperativen lokalen Komplikationen (Sato et al. 2011). In der vorliegenden Studie deuten die Ergebnisse darauf hin, dass postoperativ während des Klinikaufenthaltes eine ausreichende orale Pflege durchgeführt wurde, welche die besseren lokalen postoperativen Verhältnissen bei

Patienten mit einem präoperativ desolaten Gebiss erklären könnte. Außerdem wurde eine prä- oder intraoperative Zahnsanierung vorgenommen.

#### **5.4 Stärken und Schwächen der Arbeit**

Wie bereits im Kapitel Material und Methodik erwähnt, wurden die Patientengruppen anhand des BMI nach der WHO-Klassifikation eingeteilt. Diese Einteilung erleichtert einerseits die Vergleichbarkeit mit anderen Studien, andererseits ist die Einteilung der BMI Gruppen nicht für alle Studien festgelegt, was einen exakten Vergleich erschwert. Der BMI ist ein einfacher, sehr verständlicher, häufig angewandter Wert zur Einschätzung des Körpergewichtes in Relation zur Körpergröße. Trotzdem wird immer wieder diskutiert, ob der BMI eine geeignete Größe darstellt, um Rückschlüsse auf das pathologische Gewicht zu ziehen. Denn beim BMI handelt es sich um ein Maß, welches vielen Einflüssen unterliegt, unter anderem der begrenzten Anwendbarkeit bei Kindern und alten Menschen oder bei Patienten mit gestörter Flüssigkeitsverteilung. Zudem wurde der BMI teilweise anhand persönlicher Angaben der Patienten berechnet, die anamnestisch mündlich oder schriftlich erfragt wurden. Diese Angaben können Ungenauigkeiten enthalten sowie Schätzwerte sein.

Die durchgeführte Studie zählt zu den retrospektiven Studien und basiert auf vorhandenen Daten aus den Patientenakten. Die Angaben in den Akten waren unterschiedlich strukturiert und wurden von verschiedenen Personen aufgenommen. Die Dokumentationsrichtlinien änderten sich im Zeitfenster von zehn Jahren ebenfalls.

Die Daten zum Nikotin- und Alkoholkonsum der Patienten beruhen auf den subjektiven Angaben der Patienten und müssen somit kritisch bewertet werden.

Die Gruppe der untergewichtigen Patienten (n=36) war im Vergleich zu normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten relativ gering und damit die statistische Aussagekraft eingeschränkt. Weitere Studien mit einem höheren Anteil der Untergewichtigen müssten im Verlauf durchgeführt werden.

Es wurden in dieser Studie unter anderem auch Patienten mit Rezidiven oder Zweittumoren aufgenommen, was eine bessere Auswertung durch die Erweiterung

der Daten bei größerem Patientenkollektiv ermöglichte. Allerdings ist als Kritikpunkt eine möglicherweise schlechtere Wundheilung aufgrund der Tumorerkrankung und stattgefundener Radiotherapie zu erwarten.

Trotz aller oben aufgeführten Kritikpunkte kann diese Studie eine Basis für weiterführende Untersuchungen im Bereich der postoperativen Komplikationen nach einer chirurgischen Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms sein.

Die aktuelle Literaturrecherche zeigte, dass in diesem Bereich deutliche Defizite existieren und es keine direkt vergleichbaren Studien gibt. Dabei wird das postoperative Management als sehr wichtiger Faktor betrachtet, was anhand der Vielzahl von Studien in anderen medizinischen Fachgebieten deutlich erkennbar wird. So wird der BMI sehr oft in der Literatur diskutiert, auch in Bezug auf orale Plattenepithelkarzinome, allerdings nicht hinsichtlich der postoperativen Komplikationen nach chirurgischer Therapie. Der BMI als Risikofaktor wird oft in den Studien der Inneren Medizin und Gynäkologie untersucht, wobei aber andere operative und anatomische Voraussetzungen im Vergleich zum postoperativen Heilungsverlauf der Patienten nach Tumoroperation im oralen Bereich vorliegen. Außerdem stellen, die an Plattenepithelkarzinom erkrankten Patienten mit sehr häufig vorliegendem Nikotin- und Alkoholkonsum oft eine eigene Risikogruppe dar.

Es ist denkbar, dass der BMI bzw. der Ernährungsstatus der Patienten trotz des Ergebnisses der multivariaten Analyse einen wichtigen Faktor im postoperativen Verlauf darstellt. Eine deutlichere Einteilung der Patienten kann zur besseren Einstufung der möglichen postoperativen Risiken und einer Therapie derer dienen.

Für eine bessere, differenzierte Einteilung und Untersuchung dieser Thematik ist es denkbar, eine prospektive klinische Studie durchzuführen. Diese muss alle präoperativ notwendigen Werte erheben, vom Fachpersonal kontrolliert, strukturiert und einheitlich dokumentiert. Die postoperativen Beobachtungen des Heilungsverlaufs sollten mit einem digitalen checklistenartigen System erfasst und kontrolliert werden. Dies würde ein verbessertes Monitoring der postoperativen Komplikationen, nicht nur in Bezug auf den BMI, sondern auch aller anderen Faktoren, erlauben. Dieses System würde eine aussagekräftige statistische Auswertung der Daten und die Verbesserung des postoperativen Managements ermöglichen.

## 6 Schlussfolgerung

Postoperative Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen bleiben ein relevantes Thema in Klinik und Forschung. Sie führen zu gesteigerter Morbidität und Letalität, verlängertem Krankenhausaufenthalt und höheren Behandlungskosten. Daher ist es wichtig, prädisponierte Patienten zu erkennen, um diese im Verlauf adäquat betreuen und eine sorgfältige Nachsorge durchführen zu können. Ziel sollte dabei die Reduzierung postoperativer Komplikationen sein.

Die vorliegende klinisch-retrospektive Studie zeigt, dass in der Einzelanalyse lokale Komplikationen vom präoperativen BMI abhängig waren. Demnach wiesen Übergewichtige seltener, Untergewichtige jedoch häufiger lokale Komplikationen auf. Die weiterführende multivariate Analyse zeigte, dass sowohl untergewichtige als auch übergewichtige Patienten im postoperativen Verlauf nach der operativen Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms keine signifikanten Unterschiede zur Referenzgruppe der normalgewichtigen Patienten mehr aufwiesen, also der BMI nicht als unabhängiger Faktor betrachtet werden kann.

Andere Faktoren wie die operativen Revisionen oder Diabetes mellitus Typ 2 weisen auf einen signifikanten Einfluss hin, wobei die Patienten, die an Diabetes mellitus Typ2 erkrankt waren, weniger lokale Komplikationen zeigten, was sich im Vergleich zu anderen Studien kontrovers verhält. Das Signifikanzniveau ist jedoch gering und wurde, da es nicht der Fragestellung dieser Studie entspricht, nicht differenzierter untersucht. Operative Revisionen wurden bereits bei Vorhandensein wenigstens einer lokalen Komplikation durchgeführt, was deren hohe Signifikanz erklärt.

Anhand der multivariaten Analyse wurden mehrere signifikante Faktoren mit Einfluss auf die systemischen Komplikationen ermittelt. Operative Revisionen zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Erhöhung der systemischen Komplikationen. Die Erhöhung des Karnofsky-Index führt zu einem positiven, das steigende Alter allerdings zu einem negativen Effekt. Je älter der Patient war, desto mehr systemische Komplikationen bekam er, was unter anderem auf multiple Erkrankungen zurückzuführen ist und Ergebnisse bereits vorhandener Studien bekräftigt. Die Verlängerung der Operationsdauer zeigte einen negativen Einfluss auf den weiteren postoperativen Verlauf bezüglich der systemischen Komplikationen,



wobei mit jeder weiteren Minute mit einer Erhöhung der möglichen systemischen Komplikationen zu rechnen ist.

Es konnten keine Studien über den Einfluss des BMI und den postoperativen Verlauf nach operativer Therapie der Plattenepithelkarzinome gefunden werden. Diese Studie könnte ein erster Schritt sein und einen Impuls zur Durchführung weiterer klinischer Untersuchungen zu dieser Thematik geben, mit dem Ziel eine realistische Prognose des postoperativen Verhaltens der Patienten nach chirurgischer Intervention zu geben und somit das postoperative Management zu verbessern.

## 7 Literaturverzeichnis

- Albert S, Schäfer V, Brade V. 2000.** Epidemiologie und Therapie bakterieller Infektionen in der Geriatrie. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie, 33 (5):357-366.
- Andreassen T, Oxlund H. 1986.** The influence of experimental diabetes and insulin treatments on the biochemical properties of rat skin incisional wounds. Acta chirurgica scandinavica, 153 (7-8):405-409.
- Andruszkow H, Veh J, Mommsen P, Zeckey C, Hildebrand F, Frink M. 2013.** Impact of the body mass on complications and outcome in multiple trauma patients: what does the weight weigh? Mediators of inflammation, 2013.
- Beck JD, Offenbacher S. 2000.** Orale Gesundheit und systemische Erkrankungen: Parodontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen. schweizerische monatsschrift für zahnmedizin, 110 (5):56-68.
- Boyle J, Patel S, Shah JP. 2003.** Management of oral and oropharyngeal cancers. Oral diseases, 9 (3):109-111.
- Chen AY, Myers JN. 2001.** Cancer of the oral cavity. Disease-a-month : DM, 47 (7):275-361.
- Diaz JH, Lopez FA. 2015.** Skin, soft tissue and systemic bacterial infections following aquatic injuries and exposures. The American journal of the medical sciences, 349 (3):269-275.
- Diegelmann RF, Evans MC. 2004.** Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. Front Biosci, 9 (1):283-289.
- Dietz A, Nollert J, Maier H, Rudat V, Flentje M. 1995.** Zur Problematik der radiogen-bzw. chemotherapieinduzierten Mukositis der Mund-und Rachenschleimhaut am Beispiel der akzelerierten Radiochemotherapie mit Carboplatin bei Patienten mit inoperablen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-/Halsbereichs: Heidelberger Erfahrungen. HNO Hals-, Nasen-, Ohrenärzte, 43 (7):403-413.
- Eckardt A, Fokas K. 2003.** Microsurgical reconstruction in the head and neck region: an 18-year experience with 500 consecutive cases. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 31 (4):197-201.
- Eckardt A, Meyer A, Laas U, Hausamen JE. 2007.** Reconstruction of defects in the head and neck with free flaps: 20 years experience. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 45 (1):11-15.
- Eckel H, Goldschmidt O, Schauermann M, Knopf H, Streppel M. 2002.** Perioperative Mortalität in der HNO-Tumorchirurgie. HNO, 50 (7):630-637.
- El-Sayed S, Nelson N. 1996.** Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. Journal of Clinical Oncology, 14 (3):838-847.
- Galvan O, Sprinzi G, Widner B, Hackl J, Gunkel A, Thumfart W. 2000.** Stellenwert eines Ernährungsscores bei Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich. HNO, 48 (12):928-936.

- Geffers C, Gastmeier P. 2011.** Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Deutsches Arzteblatt international*, 108 (6):87-93.
- Geffers C, Gastmeier P, Daschner F, Rüden H. 2001.** Prävention postoperativer Wundinfektionen. *Zentralblatt für Chirurgie*, 126 (02):84-92.
- Gibson CL. 1921.** Standardized Results Of Wound Healing. *Annals of surgery*, 74 (3):376.
- Hachenberg T, Sentürk M, Jannasch O, Lippert H. 2010.** Postoperative Wundinfektionen. *Der Anaesthesist*, 59 (9):851-868.
- Hausamen J-E. 2000.** Tumorchirurgie. Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie, 4 (7):S142-S154.
- Hemprich A, Müller RP. 1989.** Long-term results in treating squamous cell carcinoma of the lip, oral cavity, and oropharynx. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 18 (1):39-42.
- Hölzle F, Mohr C, Wolff K-D. 2008.** Rekonstruktive Chirurgie im Gesichts-, Kopf-und Halsbereich. *Deutsches Ärzteblatt*, 105:815-822.
- Howard MA, Cordeiro PG, Disa J, Samson W, Gonen M, Schoelle RN, Mehrara B. 2005.** Free tissue transfer in the elderly: incidence of perioperative complications following microsurgical reconstruction of 197 septuagenarians and octogenarians. *Plastic and reconstructive surgery*, 116 (6):1659-1668.
- Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U. 2010.** Krebs in Deutschland 2005/2006 - Häufigkeiten und Trends. Siebente Aufl. Berlin: Robert Koch-Institut und Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland.
- Issing P, Kempf H, Heppt W, Schönermark M, Lenarz T. 1996.** Rekonstruktive Chirurgie im Kopf-Hals-Bereich mit regionalem und freiem Gewebetransfer. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 75 (08):476-482.
- Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S. 2012.** Krebs in Deutschland 2007/2008. Achte Aufl. Berlin: Robert Koch-Institut und Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland.
- Kademani D. 2007.** Oral cancer. *Mayo Clinic proceedings*, 82 (7):878-887.
- Karnofsky DA, JH B. 1949.** The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. Evaluation of chemotherapeutic agents.
- Klinge U, Zheng H, Si Z, Schumpelick V, Bhardwaj R, Klosterhalfen B. 1998.** Synthesis of type I and III collagen, expression of fibronectin and matrix metalloproteinases-1 and-13 in hernial sac of patients with inguinal hernia. *International journal of surgical investigation*, 1 (3):219-227.
- Korol E, Johnston K, Waser N, Sifakis F, Jafri HS, Lo M, Kyaw MH. 2013.** A systematic review of risk factors associated with surgical site infections among surgical patients. *PloS one*, 8 (12):e83743.

- Larsen SR, Johansen J, Sørensen JA, Krogdahl A. 2009.** The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 38 (8):657-662.
- Lorenz J, Bodmann K-F, Bauer T, Ewig S, Trautmann M, Vogel F. 2003.** Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie. *Pneumologie*, 57 (09):532-545.
- Maier S, Kramer A, Heidecke C-D. 2010.** Vermeidung und Therapie postoperativer Infektionen. *Allgemein-und Viszeralchirurgie up2date*, 4 (06):325-344.
- Mäkelä JT, Kiviniemi H, Juvonen T, Laitinen S. 1995.** Factors influencing wound dehiscence after midline laparotomy. *The American journal of surgery*, 170 (4):387-390.
- Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. 2002.** Surgical site infections: reanalysis of risk factors. *The Journal of surgical research*, 103 (1):89-95.
- Marin VP, Pytynia KB, Langstein HN, Dahlstrom KR, Wei Q, Sturgis EM. 2008.** Serum cotinine concentration and wound complications in head and neck reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*, 121 (2):451-457.
- Martín-Villar E, Scholl FG, Gamallo C, Yurrita MM, Muñoz-Guerra M, Cruces J, Quintanilla M. 2005.** Characterization of human PA2.26 antigen (T1 $\alpha$ -2, podoplanin), a small membrane mucin induced in oral squamous cell carcinomas. *International Journal of Cancer*, 113 (6):899-910.
- Massano J, Regateiro FS, Januário G, Ferreira A. 2006.** Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology*, 102 (1):67-76.
- Mica L, Keel M, Trentz O. 2012.** The impact of body mass index on the physiology of patients with polytrauma. *Journal of Critical Care*, 27 (6):722-726.
- Mirastschijski U, Impola U, Jahkola T, Karlsmark T, Ågren MS, Saarialho-Kere U. 2002.** Ectopic localization of matrix metalloproteinase-9 in chronic cutaneous wounds. *Human pathology*, 33 (3):355-364.
- Nahabedian MY, Momen B, Manson PN. 2004.** Factors associated with anastomotic failure after microvascular reconstruction of the breast. *Plastic and reconstructive surgery*, 114 (1):74-82.
- Oldhafer K, Jürs U, Kramer A, Martius J, Weist K, Mielke M. 2007.** Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim RKI. Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, 2007, 5. Lieferung München: Elsevier.
- Organization WH. 2000.** Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization.
- Patel V, Ieethanakul C, Gutkind JS. 2001.** New Approaches To the Understanding of the Molecular Basis of Oral Cancer. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 12 (1):55-63.

- Pindborg JJ, Williams DM. 1993.** [An update of the classification and of the diagnostic criteria of oral lesions in HIV infection. The European Economic Community (EEC) and the Collaborative Center of the World Health Organization for the Oral Manifestations of HIV Infection]. *Minerva Stomatol*, 42 (5):223-227.
- Reichart P, Hausamen J, Becker J, Neukam F, Schliephake H, Schmelzeisen R. 2002.** Curriculum Zahnärztliche Chirurgie
- Reuther T, Posselt N, Rabbels J, Kübler A. 2006.** Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. *Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie*, 10 (1):18-29.
- Robbins KT, Favrot S, Hanna D, Cole R. 1990.** Risk of wound infection in patients with head and neck cancer. *Head & neck*, 12 (2):143-148.
- Rodrigues P, Miguel M, Bagordakis E, Fonseca F, de Aquino S, Santos-Silva A, Lopes M, Graner E, Salo T, Kowalski L. 2014.** Clinicopathological prognostic factors of oral tongue squamous cell carcinoma: a retrospective study of 202 cases. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 43 (7):795-801.
- Sander M, Neumann T, von Dossow V, Schönfeld H, Lau A, Eggers V, Spies CD. 2006.** Alkoholabusus. *Der Internist*, 47 (4):332-341.
- Sato J, Goto J, Harahashi A, Murata T, Hata H, Yamazaki Y, Satoh A, Notani K-i, Kitagawa Y. 2011.** Oral health care reduces the risk of postoperative surgical site infection in inpatients with oral squamous cell carcinoma. *Supportive Care in Cancer*, 19 (3):409-416.
- Scannapieco FA. 2000.** Orale Erkrankungen und Infektionen der Atemwege. *Schweizerische monatschrift für Zahnmedizin*, 110 (5):74-77.
- Schäffer M, Becker H-D. 1999.** Immunregulation der Wundheilung. *Der Chirurg*, 70 (8):897-908.
- Schwenzer N, Ehrenfeld M, Hrsg. 2008.** Chirurgische Grundlagen. Vierte Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Schwenzer N, Ehrenfeld M, Hrsg. 2010.** Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Vierte Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Scully C, Bagan JV. 2009.** Recent advances in oral oncology 2008; squamous cell carcinoma imaging, treatment, prognostication and treatment outcomes. *Oral Oncology*, 45 (6):e25-e30.
- Semrau R, Fietkau R, Werner JA, Müller RP. 2007.** Radiochemotherapie als Behandlungsstandard fortgeschrittener Kopf-Hals-Karzinome. *Onkologe*, 13.
- Silverman Jr SOL. 2001.** Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers: The outcomes, the trends, the challenge. *The Journal of the American Dental Association*, 132, Supplement 1:7S-11S.
- Snyderman CH, Kachman K, Molseed Rd L, Wagner R, D'amico F, Bumpous J, Rueger R. 1999.** Reduced postoperative infections with an immune- enhancing nutritional supplement. *The Laryngoscope*, 109 (6):915-921.

- Stein M, Herberhold C, Walther E, Langenberg S. 2000.** Einfluss von Begleiterkrankungen auf die Prognose von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 79 (06):345-349.
- Suarez-Garcia I, Sethi D, Hutchings A. 2009.** Mortality due to injuries by place of occurrence in the European region: analysis of data quality in the WHO mortality database. *Injury Prevention*, 15 (4):275-277.
- Tautenhahn J, Jannasch O, Lippert H. 2007.** Wunde, Wundheilung, Wundbehandlung. *Allgemein-und Viszeralchirurgie up2date*, 1 (03):201-215.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet- Tieulent J, Jemal A. 2015.** Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65 (2):87-108.
- Waitzberg DL, Correia MI. 2003.** Nutritional assessment in the hospitalized patient. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 6 (5):531-538.
- Welch MP, Odland GF, Clark R. 1990.** Temporal relationships of F-actin bundle formation, collagen and fibronectin matrix assembly, and fibronectin receptor expression to wound contraction. *Journal of cell biology*, 110 (1):133-145.
- Wengrovitz M, Atnip RG, Gifford RR, Neumyer MM, Heitjan DF, Thiele BL. 1990.** Wound complications of autogenous subcutaneous infrainguinal arterial bypass surgery: predisposing factors and management. *Journal of vascular surgery*, 11 (1):156-163.
- Westphal S. 2010.** Erstellung eines Risikoprofils für Wundheilungsstörungen [Dissertation] Aachen: Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen.
- Wicke C, Schilling D, Feyerabend S, Königsrainer A, Stenzl A. 2007.** Pathophysiology of wound healing and current treatment strategies in a urological context. *Der Urologe Ausg A*, 46 (12):1721-1732; quiz 1733-1724.
- Wittekind C, Meyer H-J. 2010.** TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: WileyBlackwell.
- Wolff K-D, Bikowski K, Böhme P, Budach W, Burkhardt A, Danker H, Eberhardt W, Engers K, Fietkau R, Frerich B. 2012.** S3 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms". *Deutsches Ärzteblatt*, 109(48): 829–35.
- Yoneyama T, Yoshida M, Ohrai T, Mukaiyama H, Okamoto H, Hoshiba K, Ihara S, Yanagisawa S, Ariumi S, Morita T. 2002.** Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50 (3):430-433.

# Anhang

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenkollektiv / Gesamt 600 Patienten; 401 von 600 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien	21
Abbildung 2: Karnofsky-Index ( <i>Karnofsky DA und JH 1949</i> )	23
Abbildung 3: Einflussfaktoren auf systemische und lokale Komplikationen	28
Abbildung 4: Geschlechtsverteilung der Patienten	31
Abbildung 5: Einteilung der Patienten in BMI-Gruppen	34
Abbildung 6: Altersverteilung in BMI Gruppen	35
Abbildung 7: Darstellung der Summe der lokalen Komplikationen	38
Abbildung 8: Darstellung der Häufigkeit und Art der lokalen Komplikationen/Akzeptorseite	39
Abbildung 9: Darstellung der Häufigkeit und Art der lokalen Komplikationen / Donorseite	39
Abbildung 10: Darstellung der Häufigkeit der operativen Revisionen	40
Abbildung 12: grafische Darstellung der Arten der plastischen Rekonstruktion	42
Abbildung 13: grafische Darstellung der Häufigkeit der Summe der systemischen Komplikationen	43
Abbildung 14: grafische Darstellung der Arten der systemischen Komplikationen	44

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (Wittekind und Meyer 2010)	7
Tabelle 2: pTNM-Klassifikation für Tumore der Mundhöhle (Wittekind und Meyer 2010)	7
Tabelle 3: UICC Tumorstadium auf Basis der TNM-Klassifikation (Wittekind und Meyer 2010)	8
Tabelle 4: histopathologisches Grading (Wittekind und Meyer 2010)	9
Tabelle 5: Gesamtkollektiv und Patientenfälle	21
Tabelle 6: Übersicht der wichtigsten Faktoren und die Häufigkeit des Auftretens	21
Tabelle 7: Häufigkeit der Patienten mit Diabetes mellitus Typ1 und Typ2	24
Tabelle 8: Geschlecht der Patienten	31
Tabelle 9: Altersgruppeneinteilung	32
Tabelle 10: Übersicht der Daten	32
Tabelle 11: Nikotinkonsum	33
Tabelle 12: Alkoholkonsum	33
Tabelle 13: BMI Gruppeneinteilung	33
Tabelle 14: BMI Klassen und Häufigkeit	34
Tabelle 15: Vergleich zwischen BMI Gruppen und Alter der Patienten (ANOVA- Post-hoc-Test)	35
Tabelle 16: prozentuale Verteilung des Nikotinkonsums unter BMI-Gruppen	36
Tabelle 17: prozentuale Verteilung des Alkoholkonsums unter BMI Gruppen	36
Tabelle 18: Häufigkeit der lokalen Komplikationen	37
Tabelle 19: Summe der lokalen Komplikationen/ Häufigkeitsdarstellung	37
Tabelle 20: prozentuale Aufteilung der häufigsten lokalen Komplikationen	38
Tabelle 21: Lappenverlustrate	40
Tabelle 22: Übersicht der Arten der plastischen Rekonstruktion	41
Tabelle 23: Häufigkeit der systemischen Komplikationen	43
Tabelle 24: Anzahl der verstorbenen Patienten	43
Tabelle 25: Auflistung der Arten der systemischen Komplikationen	43
Tabelle 26: BMI und lokale Komplikationen/ univariat	45
Tabelle 27: Karnofsky-Index und lokale Komplikationen/ univariat	45
Tabelle 28: operative Revision und lokale Komplikationen/ univariat	45
Tabelle 29: Diabetes mellitus und lokale Komplikationen/ univariat	46
Tabelle 30: BMI und systemische Komplikationen/ univariat	46



Tabelle 31: Karnofsky-Index und systemische Komplikationen/ univariat	46
Tabelle 32: Alter bei der Operation und systemische Komplikationen/ univariat	47
Tabelle 33: Nikotinkonsum und systemische Komplikationen/ univariat	47
Tabelle 34: Dauer der Operation und systemische Komplikationen/ univariat	47
Tabelle 35: operative Revision und systemische Komplikationen/ univariat	48
Tabelle 36: Zusammenfassung der Fallverarbeitung	48
Tabelle 37: lokale Komplikationen/ multivariat	49
Tabelle 38: Zusammenfassung der Fallverarbeitung	50
Tabelle 39: systemische Komplikationen und signifikante Einzelanalysefaktoren/ multivariat	50

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Frau Dr. Dr. Susanne Wolfer,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche,

eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

## **Danksagung**

Mein außerordentlicher Dank an dieser Stelle gilt an allen Beteiligten, die durch Ihre Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt dem Herrn Prof. Dr. Dr. S. Schultze-Mosgau für die freundliche Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Promotion.

Mein besonderer Dank gilt der Frau Dr. Dr. Susanne Wolfer, Fachärztin und Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, für die Betreuung und Anleitung in allen Phasen der Fertigstellung der Arbeit.

Außerdem möchte ich dem gesamten ärztlichen, zahnärztlichen und pflegerischen Team und dem Ambulanzteam der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/ Plastische Chirurgie des Universitätsklinikums Jena für Ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei der Aktenanforderung und Einrichtung des Arbeitsplatzes für die Erfassung der Daten, danken.

Meine besondere Dankbarkeit gilt meinem Lebenspartner Janek Matthes. Mit seiner Unterstützung und Motivation hat er einen großen Anteil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.